Medizinische Abteilung des städtischen Krankenhauses Altona
Dir.: Prof. Dr. L. Lichtwitz

Beitrag zur Klinik der Leberparenchymerkrankungen unter besonderer Berücksichtigung der akuten und subakuten Leberatrophie

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der
Medizinischen Doktorwürde
an der
Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin

vorgelegt von

HANS VOSS
aus Itzehoe

Tag der Promotion: 1. März 1933

191

Gedruckt mit Genehmigung
der
Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Professor Dr. H. Gocht

Referent: Professor Dr. E. Leschke

Korreferent: Professor Dr. G. von Bergmann

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Es darf als gesicherte Tatsache gelten, daß die Häufigkeit der schweren, mit Insuffizienzerscheinungen einhergehenden Lebererkrankungen seit den letzten Kriegsjahren erheblich zugenommen hat. Während der klassischen Schilderung der akuten gelben Leberatrophie von Frerichs nur fünf Fälle zugrunde liegen, konnte Umber von 1903 bis 1923 39 Fälle von Leberatrophie beobachten, davon 22 in den Jahren 1920 bis 1922. Ebenso berichten zahlreiche andere, zumal deutsche und skandinavische Autoren (Lit. s. b. Umber u. Herxheimer) eine auffallende Zunahme gegenüber den Vorkriegsjahren, die auf das Drei- bis Zehnfache geschätzt wird. Bei den neueren Arbeiten amerikanischer Autoren fällt demgegenüber die geringe Zahl der beobachteten Fälle auf (Wilson und Goodpasture, Howard, Packard).

Am städtischen Krankenhaus Altona hat Umber von 1903 bis 1911 nur vier Fälle von Leberatrophie gesehen; am gleichen Orte kamen in den Jahren von 1920 bis Herbst 1931 29 Fälle zur Beobachtung; die Häufigkeit der Krankheit betrug also nahezu das Sechsfache.

Das Material.

Von diesen 29 Fällen, auf welche sich die vorliegende Arbeit stützt, kommen 8 auf das Jahr 1931, 6 auf das Jahr 1930, die übrige Hälfte verteilt sich etwa gleichmäßig auf die zehn vorangehenden Jahre. Es handelt sich um 12 männliche und 17 weibliche Patienten vorwiegend aus Arbeiterkreisen, die auch sonst das Hauptkontingent der im Krankenhaus Behandelten bilden. Eine ätiologische Rolle des Berufes oder der sozialen Verhältnisse ließ sich nicht feststellen. Die Patienten waren zum größten Teil verheiratet. Das Alter der Patienten lag zwischen 17 und 63 Jahren; bei den Männern war auffallend häufig das zweite Lebensjahrzehnt betroffen (von 12 Patienten waren 8 weniger als 34 Jahre alt), während von den 17 Frauen 10 das 40. Jahr überschritten hatten.

Vergleichend werden in dieser Arbeit sieben Fälle von Weilscher Krankheit, sechs Fälle von Salvarsanikterus, sechszehn Fälle von Ikterus bei Lues, 21 von Coma hepaticum bei Cirrhose und 3 Fälle von Lues degenerativa maligna acuta (Pfeiffer) herangezogen.

Ätiologie.

Das Wesen der akuten Leberatrophie besteht in einer krankhaften Steigerung der normalerweise intra vitam sich abspielenden autolytischen Fermentwirkungen, wie sie zuerst M. Jakoby an der Leberzelle nachgewiesen hat.

Ernährungszustand.

Unter den Momenten, die diese gesteigerte Autolyse auslösen, hat Umber eine gewisse Bereitschaft der Leberzelle, die ihren sichtbaren Ausdruck in der Glykogenverarmung findet, als das wesentlichste hingestellt. Die größere Empfänglichkeit der glykogenarmen Leber gegen verschiedene hepatotrope Noxen wird durch Tierexperimente (Roger, F. Fischler) bewiesen. Umber sieht deshalb langdauernde, zur Glykogenverarmung der Leber führende Inanitionszustände, wie sie seit dem Kriege in der Großstadtbevölkerung nicht selten vorkommen, als eine der häufigsten Vorbedingungen zur Entstehung der Leberatrophie an.

Unter unseren Patienten befand sich nur 1 Frau in ausgesprochen schlechtem Ernährungszustand (es fand sich bei ihr sonst kein ätiologisches Moment), in 4 Fällen war der E. Z. leicht reduziert, in 13 Fällen durchschnittlich, bei 8 Patienten ausgesprochen gut, bei den übrigen 3 bestand eine Adipositas. Wir konnten also eine ätiologische Rolle der Unterernährung nicht feststellen.

Prädisponierung des weiblichen Geschlechts.

Die Tatsache, daß Frauen häufiger an Leberatrophie erkranken als Männer (bei unserem Material ist das Verhältnis 17:12), die in der Literatur wiederholt betont worden ist (z. B. Quincke: 8:5, Umber: 25:14), läßt eine besondere Disposition des weiblichen Geschlechtes zur Leberatrophie vermuten. Bei den älteren Statistiken handelt es sich wohl zum Teil um Phosphorvergiftungen bei kriminellem Abort, welche die höhere Prozentzahl des weiblichen Geschlechtes bedingen. Es wurde ferner der disponierende Einfluß der Schwangerschaft und des Wochenbettes hervorgehoben. So fand z. B. Salffner 1899 in der ihm vorliegenden Literatur unter 70 Fällen 16 Schwangere und 4 Wöchnerinnen — ein im Hinblick auf die Gesamtliteratur sicher zu hoch gegriffener Prozentsatz. Unter Umbers 25 Patientinnen mit Leberatrophie befand sich nur 1 Schwangere, unter 13 Patientinnen von v. Strümpell ebenfalls nur eine.

Von unseren Patientinnen ist eine im 3. Schwangerschaftsmonat, eine andere im 8. Monat erkrankt; doch tritt die ätiologische Bedeutung der Schwangerschaft bei der ersten hinter dem Einfluß eines chronischen Alkoholabusus, bei der zweiten hinter einer Schädigung durch Lues II und Salvarsan zurück. Eine Frau erkrankte vier Wochen nach einem Partus. Von den 17 Frauen hatten aber 13 mehrere Schwangerschaften

und Geburten durchgemacht, so daß man immerhin an eine Disponierung der Leber infolge wiederholter Schädigung durch die während der Schwangerschaft kreisenden toxischen Stoffe annehmen darf. Auch das stärkere Betroffensein des reiferen Alters bei den Frauen in unserem Material weist in diese Richtung, während bei den Männern exogene Noxen im Vordergrund zu stehen scheinen und der größere Prozentsatz auf ein jüngeres Lebensalter kommt. Daß die Schwangerschaftstoxikose nachbleibende Störungen der Leberfunktion, latente Hepatopathien im Sinne G. v. Bergmanns bewirken kann, wurde von Kaufmann und von Stroebe durch Leberfunktionsprüfungen nachgewiesen.

Gastroenteritis. Cholangie. Hämatogene Infektion.

In einem Teil der Fälle gelangt das schädigende Agens sicher vom Magen-Darm-Kanal aus in die Leber, sei es durch Resorption von toxischen Stoffen (Bakterientoxine, chemische Gifte), sei es durch aszendierende Infektion der Gallenwege.

Vier von unseren Patienten litten seit Jahren an gastroenteritischen Beschwerden, an Durchfällen, häufigem Erbrechen und anderen dyspeptischen Erscheinungen. Bei einer Patientin mit solchen Beschwerden war schon wiederholt ein leichter, bald wieder abklingender Ikterus aufgetreten. In 3 anderen Fällen hat sich das Bild der Leberatrophie im Anschluß an eine akute fieberhafte Gastroenteritis entwickelt.

Daß die infektiöse Cholangitis häufig eine ätiologische Rolle bei der Entstehung der Leberatrophie spielt, wird durch klinische Beobachtungen außer Zweifel gestellt (Umber, Minkowski, Naunyn, Lepehne) und konnte durch experimentelle Erfahrungen bewiesen werden (Umber und Heine). Die Infektion der Gallenwege kann außer vom Darm aus auch auf hämatogenem Wege stattfinden. Diesen Entstehungsmodus muß man bei einer unserer Patientinnen annehmen, die 3 Wochen nach einem fieberhaften Abort mit den Symptomen einer infektiösen Cholangitis erkrankte und eine Woche später das typische Bild der akuten Leberatrophie bot. In einem anderen Falle trat die zur Leberatrophie führende fieberhafte Cholangitis unmittelbar im Anschluß an eine schwere Angina auf. Auch ohne Vermittlung der Gallengänge kann es auf hämatogenem Wege unmittelbar zur Infektion der Leber mit nachfolgender Degeneration kommen.

Für die ätiologische Bedeutung akuter Infektionskrankheiten spricht u. a. das Auftreten der akuten oder subakuten Leberatrophie in epidemischer Form (Lit. s. b. Herxheimer). In jüngerer Zeit wurden solche Epidemien besonders 1927 in Finnland (Ehrström) und Schweden (Bergstrand) beobachtet. Von den zahlreichen bakteriologischen Befunden, die während des Lebens, häufiger noch an der Leiche erhoben worden sind (Lit. s. b. Herxheimer), kann bisher keiner als beweisend für die ätiologische Bedeutung des betreffenden Erregers angesehen werden. Es handelt sich bei dem gehäuften Auftreten von „akuter gelber Leberatrophie“ zum Teil um infektiöse Leber-

erkrankungen, um Gelbfieber oder Spirochaetosen (Weilsche Krankheit), zum Teil ist ihre Ursache noch ungeklärt (wie bei der „Ingolstädter Epidemie" 1918).

Chronische Infektion. Lues.

Was die Bedeutung der chronischen Infektionskrankheiten betrifft, so sind einige Fälle von akuter Leberatrophie bei Tuberkulose mitgeteilt worden (s. Herxheimer), vor allem aber stellt die Schädigung der Leber durch Syphilis, und zwar in der überwiegenden Mehrzahl durch ihre sekundäre Form, einen allgemein anerkannten, wenn auch in seiner Häufigkeit noch lebhaft umstrittenen Faktor in der Ätiologie der akuten Leberatrophie dar. Eine ausführliche Zusammenstellung findet sich bei Herxheimer, welcher die Zahl der bis 1922 in der Literatur niedergelegten Fälle von akuter gelber Leberatrophie bei Syphilis — fast stets Syphilis II — mit oder ohne Salvarsanbehandlung auf 130—150, demnach etwa auf ein Fünftel aller bis dahin veröffentlichten Fälle schätzt. Er sah unter 18 eigenen Fällen 7 bei Syphilitikern, Seyfarth am Leipziger pathologisch-anatomischen Institut unter 29 Fällen nur 4, Strauss unter 13 Fällen 4, Hauser unter 17 Fällen 6, Geipel unter 16 Fällen 3, Wilhelm in Danzig unter 9 Fällen 7, Siegmund unter 13 Fällen 6 bei Syphilitikern. Umbers 4 Fälle in Altona waren sämtlich syphilitisch, in seinem Westender Material konnte bei 22 von 35 Fällen Lues sicher ausgeschlossen werden. Umber betont, daß bei der Beurteilung solcher Zahlen die verschiedene Häufigkeit der Lues unter dem Gesamtmaterial der einzelnen klinischen Arbeitsstätten berücksichtigt werden muß. Der Durchschnitt aus den angeführten Zahlenverhältnissen ergibt, daß bei über 30% der Patienten mit Leberatrophie Lues vorliegt. Der Prozentsatz der Syphilitiker in unserem Material ist etwas kleiner (unter 29 Fällen 7).

Stark diskutiert wird ferner die Frage, wieviel bei der Entstehung der Leberatrophie bei Syphilitikern der Lues selbst, und wieviel einer vorausgegangenen Salvarsanbehandlung zuzuschreiben ist. Die Entscheidung hängt im wesentlichen ab von der Bedeutung, die dem Salvarsan als hepatotroper Noxe überhaupt beigemessen wird.

Die Bedeutung von Lues und Salvarsan in der Ätiologie des Ikterus.

Die Mehrzahl der neueren Autoren steht wohl auf dem Standpunkt, daß der sogenannte Spätikterus, der 3—5 Wochen nach Abschluß der Salvarsanbehandlung auftritt, auf eine Schädigung der Leber allein durch die bestehende Lues zurückzuführen ist. Seltene Ausnahmen wie die beiden von Bardach beschriebenen Fälle von Spätikterus nach Salvarsan, bei denen Lues mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte, mögen mitunter vorkommen. Masson, bei dem man eine ausführliche Zusammenstellung der Literatur über den Salvarsanikterus (mit besonderer Berücksichtigung der franzö-

sischen Autoren) findet, hat durch Tierexperimente gezeigt, daß zwar unmittelbar im Anschluß an eine länger dauernde Salvarsanbehandlung eine erhebliche Anhäufung von Arsen in der Leber nachweisbar ist, die — zumal bei vorhergehender Schädigung der Leber durch Lues — wohl die Entstehung eines Ikterus erklären könnte, daß aber bereits einen Monat darauf die Leber fast völlig frei von Arsen ist. Er lehnt daher die ätiologische Bedeutung des Salvarsans für den Spätikterus gänzlich ab und führt als Beweis für die rein luische Ätiologie die Tatsache an, daß eine weitere Salvarsanbehandlung oft einen solchen „Spätikterus" geheilt, niemals aber schädlich gewirkt hat. Zu ähnlichem Schlusse kommen Rosenthal und W. B. Meyer. Der letzgenannte Autor führt 14 eigene Fälle von Syphilitikern an, die anschließend an eine Salvarsanbehandlung nach einem Intervall von 9 Tagen bis 5 Monaten mit Ikterus und sonstigen Zeichen einer schweren Leberschädigung erkrankten — bei einem Patienten entwickelte sich das Bild einer subakuten Leberatrophie — und sämtlich durch abermalige Behandlung mit Salvarsan geheilt wurden.

Beim Frühikterus, der unmittelbar nach oder noch während der Salvarsankur auftritt, kann es sich ebenfalls um eine luische Leberschädigung handeln im Sinne einer Herxheimerschen Reaktion oder aber um einen echten toxischen Salvarsanikterus. Die erste Erklärung dürfte wohl für die Frühfälle von Meyer, die sämtlich eine positive Wa. R. zeigten, zutreffen. Es ist aber sicher, daß das Salvarsan auch unmittelbar toxisch — bei Überdosierung oder Resistenzschwäche der Leber — einen Ikterus hervorrufen kann. Schlesinger führt als Beweis dafür an, daß unter sonst gleichen Verhältnissen der Ikterus nur nach Anwendung großer, gehäufter Salvarsandosen auftritt. Dafür sprechen auch die nicht ganz selten beschriebenen Fälle von Salvarsanikterus bei Nichtsyphilitikern (Lit. s. b. Heinrichsdorff), besonders der sehr eindrucksvolle Fall von Höglund, bei dem Lues mit großer Wahrscheinlichkeit auszuschließen war und im Anschluß an die 4. Salvarsaninjektion gleichzeitig mit einem typischen Salvarsanexanthem ein schwerer Ikterus nebst allen Zeichen einer akuten gelben Leberatrophie auftrat.

Unter dem Material unserer Klinik wurden in den letzten 10 Jahren 22 Fälle von Ikterus bei Lues nach Salvarsanbehandlung verzeichnet. In 15 Fällen trat die Gelbsucht erst längere Zeit (1—4 Monate) nach Beendigung der spezifischen Behandlung auf; eine unmittelbare Schädigung der Leber durch das Salvarsan scheint hier nicht vorzuliegen, die Hauptschuld dürfte vielmehr der Lues selbst beizumessen sein. Der negative Ausfall der Wa. R. — von den 15 Fällen war die Wa. R. 8mal ∅, 4mal +, 3mal ∅ — + — spricht nicht etwa für die ätiologische Bedeutung des Salvarsans und gegen die der Lues, wie zwei seronegative Fälle beweisen, die durch eine neue Salvarsankur geheilt wurden.

Viel eher kommt das Salvarsan als schuldige Noxe, sei es allein, sei es infolge Krankheitsbereitschaft des durch Lues geschädigten

Leberparenchyms, in Frage bei 6 Fällen von sogenanntem Frühikterus. Er trat bei 3 Patienten im Anschluß an sehr lange Darreichung großer Salvarsandosen im Verlaufe von zwei unmittelbar aufeinanderfolgenden Kuren auf, sodaß die Vorbedingung einer reichlichen Anhäufung von Arsen in der Leber gegeben war. In 2 Fällen entstand der Ikterus unmittelbar im Anschluß an die Beendigung der ersten Kur. Bei dem 6. Fall stellte er sich schon nach der 4. Injektion ein; hier mag, ähnlich wie in dem oben erwähnten Falle von Höglund, eine Überempfindlichkeit gegen das Neo-Salvarsan vorgelegen haben, wenn nicht die Lues, durch das Salvarsan im Sinne der Herxheimer'schen Reaktion aktiviert, doch der wesentlichere Krankheitsfaktor gewesen ist. — Die Wa. R. war in diesen Frühfällen 3mal ∅, nur einmal + und 2mal ∅ — +.

Beim Zusammentreffen von Lues und Salvarsan ist die Frage, welches von beiden die Hepatopathie verursacht hat, eindeutig weder im Einzelfall noch im allgemeinen zu entscheiden. Diffuse Lebererkrankungen sind sehr oft durch das Zusammenwirken mehrerer Noxen bedingt. Lues allein hat vor der Ära der Salvarsanbehandlung nicht so viele Fälle von Lebererkrankungen hervorgerufen. Man muß dabei freilich bedenken, daß die Empfindlichkeit der Leber gegenüber Noxen jeder Art, d. h. bakterieller sowohl als chemischer, aus uns noch unbekannten Gründen zeitlich überhaupt sehr verschieden ist. So war eine Häufung von Ikterus und akuter Leberatrophie in den beiden Jahren nach dem Kriege und jetzt wieder 1930 und 1931 zu beobachten.

Alle 22 Ikterusfälle heilten komplikationslos, sie unterschieden sich in der Art der Symptome und des Verlaufes in nichts vom Ikterus simplex; nur ein sicher allein auf luischer Basis entstandener „Spätikterus" bot ein schweres Krankheitsbild, das zu Beginn ganz dem der subakuten Leberatrophie glich, mit hochgradiger Beteiligung des Allgemeinbefindens, starker Mattigkeit, Schlaflosigkeit, zeitweiligen Erregungs- und Verwirrungszuständen, Kreislaufschwäche und vermehrter N-Ausscheidung im Harn mit erhöhtem Anteil des Aminosäurenstickstoffs (bis 11 % des Gesamt-N) als Zeichen des autolytischen Zellzerfalls in der Leber und ihrer geschädigten Desaminierungsfähigkeit.

Die Bedeutung von Lues und Salvarsan in der Ätiologie der Leberatrophie.

In der Ätiologie der akuten und subakuten Leberatrophie spricht Herxheimer beim Konkurrieren von Lues und Salvarsan die größere Bedeutung prinzipiell der Lues zu, im Salvarsan sieht er eventuell einen mitwirkenden, bzw. auslösenden Faktor, mehr aber keinesfalls. Dagegen spielt nach Heinrichsdorff ebenso wie für die Entstehung des Ikterus auch für die der Leberatrophie das Salvarsan eine ausschlaggebende Rolle. Es sei eine der Lues vollkommen koordinierte Noxe und führe — freilich besonders leicht bei einer schon durch Syphilis geschädigten Leber — die Atrophie herbei. Als Beweis für die überwiegende Bedeutung des Salvarsans führt H. insbesondere

Unterschiede im pathologisch-anatomischen Bild der luischen Spontanatrophie ohne Salvarsan und der Salvarsanatrophie an, ferner das Vorkommen der Leberatrophie nach Salvarsanbehandlung nicht nur im sekundären, sondern auch in den anderen Stadien der Lues und die gleiche Häufigkeit ihres Auftretens bei Männern und Frauen im Gegensatz zu dem stärkeren Betroffensein des weiblichen Geschlechts bei der akuten Leberatrophie sowohl im allgemeinen wie auch im Verlauf einer Lues. Auch ist es nach H. nicht einzusehen, warum, wenn es sich bei der Salvarsanatrophie nur um ein Hepatorezidiv der Lues handeln sollte, nicht auch andere typische Rezidiverscheinungen auftreten, und es fehle fast immer das sekundär-syphilitische Exanthem, das von früheren Autoren als wichtigstes Zeichen der luischen Ätiologie angesehen worden sei. — Der überzeugendste Beweis für die Möglichkeit einer reinen Salvarsanatrophie sind natürlich Fälle von akuter Leberatrophie nach Salvarsan, bei denen Lues ausgeschlossen werden kann. H. erwähnt in seiner Arbeit zwei solche von Helly beobachtete, aber nicht veröffentlichte Fälle. Über den Fall von Höglund wurde bereits oben berichtet. Auch Ruge hebt die Bedeutung des Salvarsans in der Ätiologie der Leberatrophie hervor und glaubt aus dem negativen Ausfall der Wa. R. in einem Teil seiner 7 Fälle auf die untergeordnete Rolle der Lues schließen zu können.

Buschke und Langer verhalten sich bei der Beurteilung der toxischen Leberschädigung durch das Salvarsan in Anbetracht der vielen nicht sicher bekannten Faktoren, die dabei hineinspielen, weit vorsichtiger, geben aber ebenfalls bei aller Zurückhaltung die Möglichkeit einer reinen Salvarsanatrophie zu. Neddermeyer lehnt die arsenotoxische Grundlage einer Leberatrophie bei mit Salvarsan behandelter Lues in seinem Bericht über 11 Fälle von Leberatrophie, von denen 6 sicher und 2 weitere wahrscheinlich auf Lues beruhten, völlig ab und führt als Beweis für seine Anschauung ebenso wie Heinrichsdorff, aber mit entgegengesetztem Resultat, das anatomische Bild seiner Fälle an, welche die stärksten Veränderungen im linken Leberlappen und im Gegensatz zu den Vergiftungen, wo im Vordergrund die Verfettung steht und der Prozeß in der Peripherie der Acini beginnt, völlige Nekrose in den zunächst und vor allem betroffenen Zentren der Läppchen aufwiesen.

Von den 29 Fällen, über die in dieser Arbeit berichtet wird, ist bei 7 Lues nachgewiesen worden, und zwar handelte es sich in 5 Fällen um sekundäre Syphilis, ein Patient hatt eine Lues cerebri und eine Aortitits luica, eine Patientin eine seit 4 Jahren bestehende Tabes dorsalis. Ob in den beiden letztgenannten Fällen die Lues eine ätiologische Rolle für das Auftreten der Leberatrophie spielt, ist zweifelhaft. Bei dem Patienten mit der Lues cerebri, der keine Salvarsanbehandlung erfahren und im Blut eine negative Wa. R. hatte, dürfte ein hochgradiger Alkoholabusus die Hauptschuld an der Entstehung der Atrophie haben. Bei der Tabikerin, die ebenfalls eine negative Wa. R. im Blut, aber einen positiven Liquorbefund hatte, und schon einmal 3 Monate

vorher an einem unkomplizierten Ikterus erkrankt war, ist eine andere Ursache der Leberatrophie nicht bekannt. Die letzte Salvarsankur lag bei ihr $1^1/_2$ Jahre zurück.

Dagegen dürfte bei den 5 Fällen von sekundärer Lues diese das wesentlichste Moment für die Entstehung der Leberatrophie darstellen. Eine sekundär-syphilitische Frau war im 8. Monat gravide; hier haben sich Schwangerschaftstoxikose und Lues als hepatotrope Noxen addiert. In den vier anderen Fällen war außer der Lues, bzw. der Salvarsanbehandlung kein ätiologischer Faktor zu eruieren. Stellt man sich auf den Standpunkt, daß es einen echten Salvarsan-Spätikterus nicht gibt, so ist in 2 von diesen Fällen, die 2, bzw. 6 Monate nach der letzten spezifischen Kur erkrankten, die Salvarsanschädigung auszuschließen. Dagegen ist bei den 3 anderen Patienten, die während oder im unmittelbaren Anschluß an 2 bis 3 direkt aufeinanderfolgende Kuren ihre Atrophie bekamen, die ätiologische Rolle des Salvarsans, sei es durch unmittelbare Giftwirkung, sei es durch seine aktivierende Wirkung (Herxheimersche Reaktion) unbedingt anzuerkennen. Unser geringes Material erlaubt es uns nicht, zu der Frage Stellung zu nehmen, welche von den beiden Noxen — Lues oder Salvarsan — die größere Rolle spielt. In 3 Fällen von Lues II spricht der stark positive Ausfall der Wa. R. vielleicht zu Gunsten der Lues, in den beiden anderen fiel die serologische Untersuchung negativ aus.

Was die Stellung der Lues unter den ätiologischen Momenten der Leberatrophie überhaupt anlangt, so müssen wir nach unserem Material Umber darin beipflichten, daß die Syphilis keinesfalls die häufigste Ursache darstellt. Der Standpunkt von E. Meyer, der auf Grund von 25 eigenen Fällen schloß, daß es keine Leberatrophie ohne Syphilis gebe, wird wohl heute kaum noch vertreten. Aber wir müssen uns auch in Gegensatz zu Herxheimer und Heinrichsdorff stellen, wenn sie die größere Häufigkeit der Leberatrophie auf die Zunahme der Lues, evtl. in Kombination mit Salvarsanbehandlung, zurückführen. Wir haben gesehen, daß in unseren 29 Fällen nur 7mal Lues als Ursache in Frage kommt, während am gleichen Krankenhause Umbers 4 Patienten in den Jahren 1903—1911 sämtlich syphilitisch waren. Die absolute Häufigkeit der luischen Leberatrophie ist also hier fast die gleiche geblieben, während die Häufigkeit der Leberatrophie allgemein um fast das 6fache zugenommen hat.

Im Zusammenhang mit der Frage über die Beziehungen zwischen Lues und Leberatrophie sei hier auf die 3 Fälle an unserer Klinik hingewiesen, die Pfeiffer unter dem Namen Lues degenerativa maligna acuta (treffender ist vielleicht die Bezeichnung Lues interna maligna) zusammengefaßt und veröffentlicht hat. Es handelt sich dabei um eine plötzlich einsetzende degenerative Erkrankung der Leber, der Nieren und des Zentralnervensystems, die unabhängig voneinander auf dem gemeinsamen Boden der Lues eintraten. Die Erscheinungen von Seiten der Leber verliefen klinisch völlig unter dem Bild der akuten Leberatrophie. Wir werden später noch auf diese Fälle zurückkommen.

Chemische Gifte.

Unter den chemischen Giften, die eine Leberatrophie hervorrufen können, ist neben dem Salvarsan vor allem der Alkohol zu nennen. In unserem Material ist hochgradiger chronischer Alkoholabusus einmal als einzige Ursache, zweimal als unterstützendes Moment neben Lues bzw. Schwangerschaftsintoxikation zu verzeichnen. Daß auch ein akuter Alkoholexzeß unmittelbar eine Leberatrophie hervorrufen kann, zeigt der Fall eines 29jährigen, früher gesunden Arbeiters, der ohne sonstige auffindbare Ursache unter dem Bilde der subakuten Leberatrophie erkrankte, nachdem er 12 Nächte hintereinander auf der Reeperbahn durchgezecht hatte; er bot anfangs alle Erscheinungen einer Hepatargie, nach 5 Wochen kamen die degenerativen Prozesse an der Leber, wie man aus dem klinischen Bilde schließen mußte, unter Zurückbleiben einer Lebercirrhose zur Ausheilung.

Andere parenchymschädigende Gifte, wie Chloroform, Chloral, Theacylon, Dinitrobenzol, Wurst- und Pilzgifte, kamen als ätiologische Faktoren in unserem Material nicht vor. Dagegen haben auch wir einen Fall von subakuter Leberatrophie nach Atophanbehandlung zu verzeichnen, wie es in der neueren Literatur wiederholt beschrieben worden ist (Klinkert, Rabinowitz, Motzfeldt, Liedberg [dieser bringt 2 eigene Fälle und eine Zusammenstellung von 29 Fällen aus der Literatur, von denen 11 letal verliefen und autoptisch das Bild der akuten gelben Leberatrophie boten]). Die 42jährige Patientin war wegen Gicht 4 Wochen lang mit Atophan behandelt worden, als gleichzeitig mit gastrointestinalen Erscheinungen ein allgemeiner Ikterus auftrat; 4 Wochen später wurde sie mit allen klinischen Symptomen einer Hepatargie ins Krankenhaus eingeliefert, wo sie trotz Insulin- und Traubenzuckertherapie nach 3 Tagen im Leberkoma ad exitum kam. Die Sektion ergab eine akute gelbe Leberatrophie im Übergang zur roten Atrophie. Über einen klinisch ähnlichen, aber in Heilung ausgehenden Fall hat kürzlich Hegler berichtet.

Anatomische Befunde. Verlaufsformen. Krankheitsdauer.

Als Rokitansky 1842 zum ersten Male das anatomische Bild der Leberatrophie schilderte und den klassischen Namen für diese Krankheit prägte, lagen seiner Beschreibung Fälle von akutem Verlauf zugrunde, bei deren Sektion sich eine verkleinerte, weiche, runzlige, ausgesprochen gelb gefärbte Leber fand. Zenker legte später klar, daß die Atrophieformen der Leber, bei denen im Parenchym mehr oder weniger ausgedehnte rote bindegewebshaltige Partien auftreten, ein fortgeschrittenes Stadium der gleichen Erkrankung darstellen. Und heute wissen wir: es gibt von der wirklichen „akuten gelben", in wenigen Tagen zum Tode führenden Leberatrophie fließende Übergänge zu den Fällen von langsamerem Verlauf mit beginnenden Regenerations-

und Reparationserscheinungen bis schließlich zu den subchronischen und chronischen Verlaufsformen, die als Ausdruck einer vollendeten Reparation am Ende das Bild einer meist großknotigen Lebercirrhose bieten. Eine scharfe Trennung dieser verschiedenen Prozesse ist weder klinisch noch anatomisch möglich; die Einteilung ist mehr oder weniger willkürlich und bei den verschiedenen Autoren nicht einheitlich. Oft stellt sich auch ein klinisch als akut imponierender, in wenigen Tagen unter stürmischen Erscheinungen zum Tode führender Fall dem pathologischen Anatom als eine subakute Form mit Degenerations- und Reparationsherden verschiedenen Alters dar, die nach unbemerkt schleichendem Verlauf erst durch einen neuen akuten Schub als Krankheit offenbar geworden sein mag.

Seyfarth bezeichnet als akut nur diejenigen äußerst seltenen Fälle, die das klassische Bild einer reinen gelben Atrophie aufweisen und schon am 3. bis 5. Krankheitstage ad exitum kommen. In der Praxis vorherrschend sind die von S. als subakut bezeichneten Formen mit einer Krankheitsdauer von 5 Tagen bis 3 Wochen und dem anatomischen Befund einer zäh-elastischen, gelb und rot gefleckten Leber, sowie die subchronischen Formen (Dauer: 4 Wochen bis 8 Monate) mit multipler knotiger Hyperplasie der Leber als Zeichen einer viel weiter fortgeschrittenen Reparation, bei der die interstitiellen Bindegewebswucherungen in der Regel zu Störungen der Blutzirkulation, Stauung im Pfortaderkreislauf und Ascites führen. Die chronische Form schließlich findet der Pathologe vom 9. Monat an bis Jahre nach der ursprünglichen Erkrankung in Gestalt von stark verkleinerten höckrigen Lebern mit klein- oder großknotiger Cirrhose.

Herxheimer schlägt vor, als akut alle die Fälle zu bezeichnen, wo bei eventuell schon bestehenden Reparationen die Degeneration und Nekrose der Leberzellen das Bild beherrschen, d. h. als auch die von Seyfarth als subakut beschriebenen Formen bis zum Ende der 3. bis 4. Woche, und rechnet das subakute bzw. subchronische Stadium von der 3. bis 4. Woche bis zum 8. Monat.

Die Beurteilung der Krankheitsdauer bei unserem Krankenhausmaterial ist insofern unsicher, als die Patienten naturgemäß meist erst in fortgeschrittenen Stadien zur Aufnahme kamen und der Beginn der Krankheit allein aus den anamnestischen Angaben erschlossen wurde. Einen akuten Verlauf im Sinne Seyfarths haben wir niemals beobachtet. Den raschesten Verlauf nahm die Krankheit bei einem 25jährigen Schlachter, der unter akuten gastroenteritischen Erscheinungen erkrankt, wegen Appendicitisverdachtes zur Operation kam, bei der zwar eine intakte Appendix, aber eine vergrößerte, ziemlich derbe Leber und ein mäßiger Ascites gefunden wurde. Am Tage danach stellte sich Ikterus, am folgenden das typische Bild des Coma hepaticum ein, in dem Patient am 6. Tage nach Krankheitsbeginn verstarb. Die Operation und besonders auch die Narkose mögen hier den Zellverfall in der Leber beschleunigt haben, anatomisch fand sich eine ausgesprochen subakute Leberatrophie mit Ascites, ein Befund, der darauf schließen

läßt, daß es sich auch in diesem Falle um eine akute Verschlimmerung eines schon seit längerer Zeit unbemerkt bestehenden Prozesses handelte. Ein anderer Patient starb 9, 2 weitere 12 Tage nach Auftreten der ersten Krankheitssymptome. Die meisten übrigen Fälle müssen zu den subakuten Formen im Sinne Herxheimers gerechnet werden. 14 Patienten starben 3—4 Wochen, fünf 5—8 Wochen nach Beginn der Erkrankung; sie alle boten anatomisch das Bild der subakuten Atrophie mit mehr oder weniger starken Reparationsvorgängen an der Leber dar. Die übrigen 6 Patienten, die ebenfalls anfangs akute Erscheinungen zeigten und zum Teil comatös waren, konnten nach 5—10 Wochen als „geheilt" entlassen werden und sind noch heute am Leben. Die Ausheilung in eine Lebercirrhose wurde bei einigen von ihnen auch durch den Palpationsbefund wahrscheinlich gemacht.

Prodomalerscheinungen.

Die klinischen Unterschiede der verschiedenen Verlaufsformen beruhen, von den in Heilung ausgehenden Fällen abgesehen, auf der Art und Dauer der Prodromalerscheinungen. Die für die Leberatrophie typischen schweren Intoxikationssymptome selbst führen, falls nicht Besserung oder Heilung eintritt, meist innerhalb weniger Tage zum Exitus. Der Beginn der Krankheit ist uncharakteristisch. Als erstes Krankheitssymptom wurden in etwa der Hälfte unserer Fälle gastroenteritische Erscheinungen angegeben. Sie wurden zum Teil schon mehrere Wochen vor Beginn des Ikterus bemerkt: übler Geschmack im Munde, Appetitlosigkeit, zuweilen speziell Widerwillen gegen Fett, Sodbrennen, saures oder bittres Aufstoßen, belegte Zunge, Übelkeit, Erbrechen, Druckgefühl in der Magengegend, diffuse, oft kolikartige Leibschmerzen, Durchfälle, häufiger aber Obstipation. Bei der Ausheberung fand sich häufig eine ausgesprochene Subacidität. Solche Magen-Darm-Symptome fehlen im Verlauf der Krankheit fast nie, wenn sie auch nicht immer gleich von Anfang an vorhanden sind. Bei der Sektion fand sich in allen Fällen eine meist hochgradige allgemeine Gastroenteritis, nicht selten von ausgesprochen hämorrhagischem Charakter, von der sich nachträglich nicht entscheiden läßt, ob sie vom Beginn der Krankheit ab bestand, eventuell als Ausgangspunkt für die Leberschädigung, oder erst die Folge der hepatischen Intoxikation war.

In den übrigen Fällen war der Ikterus die erste Krankheitserscheinung, die dem Patienten auffiel. In unserem Material wurde er ebenso wie in dem von Umber nie vermißt. Doch sind auch Fälle von akutem (Bamberger) und subakutem (Lippmann) Verlauf beschrieben worden, bei denen der Ikterus fehlte. Langsam zunehmend oder über Nacht in voller Stärke auftretend, zeigt er alle Abstufungen von leichter Gelbfärbung bis zum tiefen Ockergelben oder Gelbgrünen; meist ist die Hautfarbe dabei gleichzeitig schmutziggrau. Je nach Verlauf der Prozesse in der Leber nimmt der Ikterus gleichmäßig oder schubweise an Intensität zu oder zeigt wohl auch Remissionen. Bei

einem sehr leicht erregbaren Patienten hat sich das Initialsymptom des Ikterus ohne sonstige bekannte Ursache im Anschluß an eine heftige Aufregung (Streit mit dem Hausherrn) entwickelt. Für das Vorkommen einer solchen emotionellen Auslösung des Ikterus sprechen auch Fälle von Umber.

Im Harn findet sich immer Bilirubin, meist — selbst bei entfärbtem Stuhl (Urobilinbildung in der Leber unter pathologischen Verhältnissen, s. Fischler, Adler) — auch Urobilin und vermehrt Urobilinogen. Gegen Ende der Krankheit nimmt der Gehalt an Gallenfarbstoffen häufig ab oder schwindet ganz, doch ist der Befund sehr wechselnd. In mehreren Fällen wurde auch die von Umber beschriebene, auf Biliverdinbildung oder auf Anwesenheit von Harnstoffaldehyd beruhende „grüne Urobilinogenreaktion" gefunden. Die Bilirubinreaktion im Serum nach Hijmans v. d. Bergh war stets direkt positiv.

Die Leber war in allen Fällen, die frühzeitig zur Untersuchung kamen, deutlich vergrößert, den rechten Rippenbogen bis zu 3-Querfingerbreite überragend, meist derb und druckschmerzhaft. Sehr häufig gaben die Patienten auch spontane Schmerzen in der Lebergegend an, zuweilen als eines der ersten Krankheitssymptome. Im weiteren Verlauf ließ sich die zunehmende Verkleinerung von Tag zu Tag verfolgen. Bei den rasch verlaufenden Fällen verschwand das Organ in den letzten Tagen unter dem Rippenbogen, die Perkussion ergab einen stark verkleinerten Dämpfungsbereich. In anderen Fällen mit langsamerem Verlauf, in denen die Sektion ein Vorwiegen der regenerativen und reparativen Vorgänge nachwies, blieb die Leber bis zum Exitus vergrößert.

Die Milz konnte in vielen Fällen mit mehr chronischem Verlauf als derbes Organ palpiert oder perkutorisch vergrößert gefunden werden und war auch häufig bei akuten Fällen, besonders solchen, die mit Fieber einhergingen, tastbar, dann meist von weicherer Konsistenz. Anatomisch fand sich in diesen Fällen ein chronisch-infektiöser Milztumor mit reichlicher Bindegewebsvermehrung bzw. eine akute infektiöse Pulpahyperplasie.

Die Untersuchung mit der Duodenalsonde ergab keinen charakteristischen Befund. Wenn eine Cholecystitis oder Cholangitis als ursächliches Moment oder Komplikation bestand, waren naturgemäß dadurch bedingte Symptome, wie Fehlen des Gallenblasenreflexes, Leukozytenvermehrung im Sediment oder ein positiver bakteriologischer Befund im Duodenalsaft oder in der Blasengalle, vorhanden.

Erscheinungen der beginnenden Intoxikation.

In akuten Fällen nach wenigen Tagen, bei mehr subakutem oder chronischem Verlauf erst nach wochenlangem Bestehen der Prodromalerscheinungen treten die Symptome der Leberinsuffizienz und der

hepatischen Autointoxidation auf, die in unseren Fällen meist schon bei der Ankunft im Krankenhaus das Krankheitsbild beherrschten.

Man ist wohl heute allgemein der Anschauung, daß das Hautjucken beim Ikterus nicht, wie man früher glaubte, auf die Retention der Gallensäuren zurückzuführen ist, sondern durch gewisse bei Leberinsuffizienz im Blut kreisende Abbau- und Zerfallsprodukte hervorgerufen wird. Welche Giftstoffe hier ursächlich von Bedeutung sind, ist noch unbekannt; Rosenthal denkt an histaminähnliche Substanzen. Nur soviel ist sicher, daß Auftreten und Stärke des Hautjuckens in keinem Verhältnis zu dem Grade der Retention von Gallenfarbstoffen oder Gallensäuren steht und keineswegs in der Intensität den anderen Intoxikationserscheinungen entspricht. Es gibt höchstgradigen Ikterus ohne jedes Hautjucken und in vielen tödlich verlaufenden Fällen von Leberatrophie klagen die Patienten auch bei ausdrücklichem Befragen nie darüber und weisen keinerlei Kratzeffekte auf, aus denen man bei Bestehen einer Bewußtseinstrübung und mangelnder Ansprechbarkeit auf Hautjucken schließen könnte.

Von unseren 29 Patienten mit Leberatrophie ließ sich nur bei 10 Hautjucken eruieren, das meist nicht sehr stark war, bei 3 Patienten wurden Kratzeffekte festgestellt. Der Termin des Auftretens war ganz verschieden, zuweilen schon ein bis zwei Wochen vor Beginn anderer sicherer Intoxikationserscheinungen, zuweilen erst kurz vor oder im finalen Koma. Bei 7 Fällen von Weilscher Krankheit war niemals Hautjucken vorhanden, ebenso bei den 3 Fällen von Lues degenerativa maligna acuta. Unter 21 Fällen von Lebercirrhose, die unter den typischen Erscheinungen der Leberinsuffizienz im Koma ad exitum kamen, hatten nur 5 Hautjucken, 3 davon heftig, mit Kratzeffekten. Unter 5 Fällen mit primärem oder sekundärem Leber-Ca., bei denen ebenfalls die Hepatargie im Vordergrund des Krankheitsbildes stand, wurde nur einmal Hautjucken festgestellt. Man sieht also, daß das Hautjucken, welches bei der Leberatrophie nur in $^1/_3$, bei anderen zum Coma hepaticum führenden Lebererkrankungen nur in etwa $^1/_5$ unserer Fälle vorhanden war, durchaus kein konstantes Symptom der hepatischen Intoxikation darstellt.

Nur gelegentlich und sehr abhängig von der Empfindlichkeit oder Indolenz des Patienten treten andere Erscheinungen der allgemeinen Vergiftung auf. Über Kopfschmerzen und Schlaflosigkeit vor Beginn des Komas klagten von unseren Patienten mit Leberatrophie nur je 3. Schmerzen oder Steifigkeit in den Gelenken und Muskelschmerzen, besonders in der Waden- und Rückenmuskulatur, waren nur bei 2 Patienten vorhanden, die beide hohes Fieber hatten; hier scheinen bakterielle Einflüsse eine größere Bedeutung zu haben als die Autointoxikation. Auch in den Fällen von Cirrhose und Krebs der Leber wurden nur 3mal diffuse Glieder- und Rückenschmerzen angegeben, in den 3 Fällen von Lues degenerativ keinmal.

Die Gelenk-, Muskel- und Fascienschmerzen, die bei der Weilschen Krankheit so außerordentlich heftig und fast pathognomonisch sind,

scheinen ganz anderer Natur zu sein. Wir haben sie in keinem der von uns beobachteten Fälle vermißt. Sie sind viel intensiver, mehr umschrieben, und es besteht dabei eine sehr starke Druckschmerzhaftigkeit der befallenen Muskeln, wie es die lokalen anatomischen Befunde in Form von Hämorrhagien, kleinen Degenerationen und Entzündungsherden begreiflich machen (Beitzke, Pick, Schittenhelm). Hier handelt es sich nicht um die Folgen der Leberschädigung, sondern um parallelgehende Affektionen der Muskeln und Fascien durch die Spirochaeta icterogenes und ihre Toxine.

Die Hepatargie und das Coma hepaticum.

Die hepatische Intoxikation ruft die eindrucksvollsten und schwerwiegendsten Erscheinungen am Zentralnervensystem und am Kreislauf hervor. Meist erst in den letzten Lebenstagen, bei mehr chronischem Verlauf auch schon wochenlang vor dem Exitus (bei einem unserer Patienten beobachteten wir 3 Wochen hindurch ständig mehr oder weniger tiefe Somnolenz, die mit Erregungszuständen abwechselte) treten Bewußtseinstrübungen auf; die Patienten sind nicht mehr recht ansprechbar, oft zeitlich und örtlich desorientiert. Meist besteht ein oder mehrere Tage hindurch ein Erregungsstadium mit motorischer Unruhe, Delirieren, Stöhnen, Jaktation, Bettflucht, oft auch ausgesprochenem Negativismus und Abwehr aller therapeutischen Maßnahmen. Solche Zustände unterbrechen in manchen Fällen noch bis kurz vor dem Tode das finale Koma. In anderen, weniger häufigen Fällen verfallen die Patienten, ohne daß solche toxischen Reizerscheinungen vorausgehen, allmählich der zunehmenden Somnolenz. Im psychischen Verhalten fällt oft bei noch ungetrübtem Bewußtsein ausgesprochene Übellaunigkeit und depressive Stimmungslage auf.

Mehr allmählich oder plötzlich geht die Somnolenz über in einen Zustand tiefster Bewußtlosigkeit, der das Ende der Hepatargie darstellt, in das Coma hepaticum (Wir fassen hier den Begriff des Koma im Gegensatz zu anderen Autoren, z. B. Thannhauser, die ihn allein für den schweren Vergiftungszustand beim Diabetes mellitus reserviert wissen wollen, etwas weiter als Bezeichnung eines länger anhaltenden durch Autointoxikation hervorgerufenen Bewußtseinsverlustes, ohne dabei grundlegende Unterschiede in Wesen und Symptomatologie des Coma diabeticum, uraemicum, hepaticum usw. zu übersehen). Während des Koma sind die Patienten meist überhaupt nicht mehr ansprechbar oder aus der Bewußtlosigkeit zu erwecken, sie lassen Stuhl und Urin unter sich, die Pupillen werden weit, reagieren immer träger auf Lichtreize, und auch andere normale Reflexe sind schließlich oft nicht mehr auszulösen. Umber hat zuweilen ante finem einen positiven Babinski gesehen, wir selbst konnten an unseren Patienten nie pathologische Reflexe beobachten. Die pathologisch-anatomische Untersuchung des Gehirns bei unseren Fällen von Leber-

atrophie ergab makroskopisch keinen auffälligen Befund. Über erhebliche degenerative Veränderungen bei mikroskopischer Untersuchung berichtet Kirschbaum.

Hand in Hand mit der zunehmenden Somnolenz geht die Verschlechterung des Kreislaufes. Der Puls ist vor dem Auftreten der Intoxikationserscheinungen in den meisten unserer Fälle von normaler, bei Bestehen fieberhafter Infektionen von entsprechend erhöhter Frequenz und guter Füllung gewesen. Bradycardie als Ausdruck des Vagusreizes durch die retinierten Gallensäuren beobachteten wir nur 4mal. Im Koma stieg die Pulsfrequenz immer über die Norm, der Puls wurde weich, schlecht gefüllt. In 4 Fällen traten als Ausdruck der cardialen Insuffizienz Ödeme an den unteren Extremitäten auf. Der Tod erfolgte unter dem Zeichen der Kreislaufschwäche, oft im Lungenödem. Bei fast allen Patienten war der Blutdruck schon im Beginn des hepatargischen Zustandes (ebenso wie bei den entleberten Hunden von Mann und Magath) erniedrigt, zumal die diastolischen Werte lagen weit unter der Norm, meist um 60 mm Hg.; in den letzten Stunden wurden extrem niedere Werte gemessen. Auf eine starke Vasolabilität macht auch Umber aufmerksam. Wir sind geneigt, gerade unter Berücksichtigung der sonstigen Kapillarschädigungen bei der hepatischen Autointoxikation (s. u.) auch die Blutdruckerniedrigung auf ein Angreifen der uns nicht näher bekannten Giftstoffe in der Peripherie, vielleicht an den Gefäßwänden selbst zurückzuführen.

Ascites.

Toxische Gefäßwandschädigungen sollen auch in manchen Fällen für die Entstehung des Ascites verantwortlich sein (Umber), der bei Leberatrophie klinisch nicht so selten, häufiger noch anatomisch festgestellt wird. In den meisten Fällen aber läßt er sich ebenso wie bei der Lebercirrhose durch Stauung im Pfortaderkreislauf erklären. Bei den 6 von unseren 29 Fällen, die mit Ascites einhergingen (Umber beobachtete unter 39 Fällen 5mal Ascites), handelte es sich 4mal um subakute bis subchronische Verlaufsformen, bei denen die Sektion reichlich reparative Vorgänge mit starken periportalen Bindegewebswucherungen feststellte. Ähnliche Fälle beschreibt Lippmann. Bei 2 von unseren Fällen mit chronischem Verlauf kamen nach einem kurzen Intoxikationsstadium die degenerativen Leberveränderungen zur Abheilung unter Entstehung einer Cirrhose.

Temperatur.

Das Verhalten der Temperatur bei der Leberatrophie ist bei den einzelnen Fällen verschieden und in Anbetracht der vielen Faktoren, die hierbei eine Rolle spielen, schwer zu beurteilen. 11mal war die Temperatur normal, 6mal ausgesprochen fieberhaft, 7mal subfebril. Diese Temperaturerhöhungen sind zum großen Teil wohl auf infektiöse Prozesse zurückzuführen, welche die Krankheit einleiteten oder im späteren Verlauf unvermeidbare Komplikationen bildeten. Zum

anderen Teil, wohl besonders auch in den Fällen von subfebriler Temperatur, ist im autolytischen Eiweißzerfall die Ursache zu suchen. — In den übrigen 5 Fällen lag die Temperatur während des ganzen Krankheitsverlaufes mehr oder weniger unter der Norm bis zu 35.8° herab, oft mit zunehmender Verschlimmerung noch weiter absinkend. Rosenthal und Mitarbeiter haben an Hunden, denen die Leber nach Mann und Magath exstirpiert war, gezeigt, daß die Temperatur so lange normal bleibt, als intravenös Traubenzucker zugeführt wird, und absinkt, sobald die Zufuhr unterbleibt. Sie schließen daraus, daß die Leber nicht unmittelbar, sondern nur indirekt durch ihre regulierende Funktion im Zuckerstoffwechsel für die chemische Wärmeregulation von Bedeutung ist. Ähnliche Befunde hatten bereits Mann und Magath erhoben. Wir verfügen in unserm Material nicht über eine genügende Anzahl von Blutzuckerbestimmungen, um eine Konstanz im Zusammentreffen von Untertemperatur und Hypoglykaemie feststellen zu können. — Einen prämortalen Temperaturanstieg bis über 40° haben wir ebenso wie Umber häufig gesehen, auch in Fällen, wo vorher Untertemperaturen vorhanden waren. Oft zeigte die Temperaturkurve ante finem keine Veränderung, in 3 Fällen fiel sie weit unter die Norm herab (bis 35,2°).

Atmung.

Der toxische Einfluß auf das Atemzentrum ist beim Coma hepaticum bei weitem nicht so auffallend wie beim diabetischen Koma. In den Fällen mit ausgesprochener Acidose (s. u.) bestand freilich eine mehr oder weniger charakteristische „große" Kußmaulsche Atmung, zumeist aber bot die Atmung nichts Auffallendes. Nur gegen Ende wurde sie zunehmend oberfächlich, in vielen Fällen ausgesprochen rhythmisch nach Art der Cheyne-Stokesschen Atmung.

Gastroenteritische Symptome.

Gastroenteritische Erscheinungen fehlen, wie schon erwähnt, in keinem Falle von schwerer Hepatopathie; wo sie nicht schon als eines der ersten Symptome oder als ätiologisches Moment vorhanden sind, werden sie im weiteren Verlauf durch die allgemeine Stoffwechselstörung und die Autointoxikation hervorgerufen. Doch treten sie im fortgeschrittenen Stadium der Hepatargie im allgemeinen hinter den Vergiftungssymptomen von seiten des Zentralnervensystems und des Kreislaufes zurück. Zumal das Erbrechen steht nie so im Vordergrund des Krankheitsbildes wie beim Coma uraemicum, wo der Verdauungstraktus als Ausscheidungsstätte der retinierten Gifte besonders großer Schädigung ausgesetzt ist.

Foetor hepaticus.

Das erstmalig 1920 von Umber und unabhängig davon 1921 von Pichler beschriebene, auch schon früher beobachtete (Lit. s. b. Pichler) Symptom des „Foetor hepaticus" haben wir bei keinem unserer

Patienten mit Leberatrophie vermißt. Es handelt sich um einen schwer zu beschreibenden, eigentümlichen, süßlich-aromatischen, nach Eppinger (S. 326) an Indol, nach Bonsmann an Leuchtgas erinnernden Geruch der Expirationsluft, dessen chemische Grundlage bisher unbekannt ist. Er ist wohl bei allen schweren Parenchymerkrankungen der Leber — auch beim Icterus gravis, manchen Cirrhosen u. a. — vorhanden, wird aber vom einzelnen Untersucher quantitativ und qualitativ verschieden wahrgenommen (vgl. Noah). (Howard konnte ihn bei seinen Fällen nicht beobachten.)

Ergebnisse der physiologischen und klinischen Chemie.

Die Grundlage für die Intoxikationserscheinungen der Hepatargie bildet der ausgedehnte Parenchymzerfall und die funktionelle Insuffizienz des restierenden Lebergewebes. Wir verwenden hier zum Zweck der Vereinfachung den ungenauen Ausdruck „Leberinsuffizienz", ohne zu übersehen, daß man eigentlich nur von Insuffizienz in bezug auf die einzelnen Teilfunktionen der Leber sprechen dürfte (Lichtwitz, S. 429), die unabhängig voneinander verlaufen und auch bei den diffusen Hepatopathien zu verschiedener Zeit und in verschiedenem Grade getroffen werden.

Salkowski hat zuerst beobachtet, daß die Leberzelle durch ihre eigenen Fermente zerstört werden kann, wobei die Eiweißkörper durch ein proteolytisches Ferment zu Albumosen und tieferen Spaltprodukten bis herunter zu den Monoaminosäuren und Diaminosäuren gespalten werden. Dieser von ihm als „Autodigestion", von M. Jakoby mit dem jetzt üblichen Namen „Autolyse" bezeichnete Vorgang findet physiologisch in mäßigem Umfang, im Gleichgewicht mit regenerativen Erscheinungen statt. In seiner pathologischen, zu einem Ungleichgewicht führenden Steigerung besteht das Wesen der Leberatrophie.

Wie aus Versuchen von E. T. Pick und Hashimoto, die durch einmalige parenterale Injektion von körperfremdem, ja sogar körpereigenem, aber blutfremdem Eiweiß eine gewaltige Steigerung der Organautolyse in der Leber normaler Tiere bewirken konnten, hervorgeht, können hepatotrope Noxen schon in sehr geringen Mengen die normalen Leberzellfermente aktivieren und die Autolyse in Gang bringen. Es sei hier nicht darauf eingegangen, ob die Glykogenarmut der Leber die Empfindlichkeit gegenüber solchen Noxen steigert entsprechend der Auffassung Umbers, für die Experimente an hungernden Tieren sprechen, oder ob sie umgekehrt erst die Folge einer inneren Architekturveränderung der Leberzelle durch die ätiologischen Giftstoffe ist (Lichtwitz, S. 440). Die Ernährungslage unserer Patienten spricht ebenso wie die Erfahrungen an Diabetikern nicht für die Umbersche Anschauung.

Der Nachweis giftiger, im normalen Leberextrakt nicht vorhandener Substanzen im autolytischen Lebergewebe ist von Mason

und Davidsohn und von Wangensteen geführt worden. Welche einzelnen aber von den zahlreichen bei der Leberautolyse und -insuffizienz auftretenden intermediären Stoffwechselprodukten gerade die jeweilige Intoxikation hervorrufen, ist heute noch nicht bestimmt zu sagen, trotzdem viele Mühe auf die Isolierung und Identifizierung der in Frage kommenden Substanzen verwendet worden ist (Stadelmann, Weintraud, Bickel u. a.). Das ist wohl in jedem Falle verschieden und außerdem noch durch den Grad der Gallen-, insbesondere der Gallensäurenstauung modifiziert.

Für die Klinik ist es von Bedeutung, durch einfache Untersuchungsmethoden nach Veränderungen in der chemischen Zusammensetzung des Harns und des Blutes zu fahnden, aus denen man Rückschlüsse auf den Grad des Parenchymzerfalles und der funktionellen Insuffizienz der Leber im intermediären Stoffwechsel ziehen, Grundlagen für die Diagnose und Kriterien zur Stellung der Prognose gewinnen kann.

Hier sind es besonders Störungen auf dem Gebiete des Eiweißstoffwechsels, die sich im Verlaufe der Hepatargie erfassen lassen. Seit Frerichs hat der Nachweis von Leucin und Tyrosin im Harn eine große Rolle bei der Diagnostizierung der akuten und subakuten Leberatrophie gespielt. Wir wissen heute, daß das Vorkommen dieser Aminosäuren keineswegs ein konstanter Befund ist. Die einfache mikroskopische Untersuchung des Harnsediments ist unzureichend und führt oft zu Irrtümern dadurch, daß Kugeln von Dicalciumphosphat oder harnsaurem Ammoniak mit Leucinkugeln oder die im Harn von Ikterischen fast immer vorhandenen Hämatoidinnadeln (Dorner) mit Tyrosinkristallen verwechselt werden. Lichtwitz fordert zur Kontrolle wenigstens den positiven Ausfall der Millonschen Reaktion auf Tyrosin im enteiweißten Harn. Geringe Leucinmengen allein kommen übrigens auch bei Nichtleberkranken im Urin vor.

Umber hat bei regelmäßiger Untersuchung, die nur im Anschluß an einen Schub von Parenchymzerfall aussichtsreich ist, den chemischen Nachweis von Leucin und Tyrosin im Harn nur in $^1/_3$ seiner Fälle erbringen können, Bonsmann und Kratzeisen haben in $^1/_5$, Büchner in der Hälfte ihrer Fälle einen positiven Befund zu verzeichnen. Wir selbst haben bei der Untersuchung des Harnsediments Leucin und Tyrosinkristalle vermißt, selbst da, wo der pathologische Anatom später ihre Ablagerung in der Leber schon makroskopisch feststellen konnte, und haben den Hauptwert auf die chemische Bestimmung des Aminosäurenstickstoffs im Harn durch Formoltitration und nach der Methode von van Slyke gelegt, bei der neben der Ausscheidung von Tyrosin und Leucin auch die von Glykokol, Tryptophan, Alanin u. a. erfaßt wird.

Es darf als gesichert gelten, daß der normale Abbau der während der Verdauung durch die Pfortader zuströmenden und der durch den physiologischen endogenen Eiweißzerfall in anderen Organen und in der Leber selbst entstehenden Aminosäuren allein in der Leber stattfindet. Die Aminosäuren werden hier zum größten Teil offenbar

oxydativ desaminiert (O. Neubauer), vielleicht kommt daneben auch eine einfache hydrolytische Desaminierung vor (Kotake). Das bei der Desaminierung freiwerdende NH_3 dient zur Harnstoffsynthese.

Versuche von Mann und Magath, zum Teil unter Mitarbeit von Bollmann (1), haben gezeigt, daß bei Hunden nach Leberexstirpation jede Desaminierung von Aminosäuren aufhört. Im Blut, Harn und in den Geweben dieser Tiere steigt der Aminosäuren-N an zu den gleichen Mengen, in denen beim normalen Hund Harnstoff-N auftritt, und nach Injektion oder Verfütterung von Aminosäuren erscheint ihr voller N-Betrag in Blut, Harn und Geweben. Die bei Hunden mit Eckscher Fistel nach Fleischfütterung auftretenden schweren Vergiftungserscheinungen sind nach Lichtwitz wahrscheinlich ebenfalls auf eine Störung des Aminosäurenabbaues unter Bildung von giftigen Aminen zurückzuführen, die durch den Ausfall gewisser Leberfunktionen bedingt ist. Durch Messung der Aminazidurie und Aminazidaemie nach Fütterung von Aminosäuren, Pepton und Eiweiß sind auch beim Menschen mit diffusen Hepatopathien Störungen in der Desaminierungsfunktion der Leber festgestellt worden (Labbé und Bith, Gläßner, van Slyke und G. M. Meyer). Der Nachweis von Aminosäuren im Blut von Kranken mit akuter gelber Leberatrophie wurde zuerst von Neuberg und Richter erbracht. Diese schätzten in einem Falle den Gehalt des Gesamtblutes an Aminosäuren auf 30 g. Stadie und van Slyke fanden 14—26 mg% Amino-N gegen 5—8 mg% der Norm, ähnliche Werte gibt von Falkenhausen an; sub finem wurden von Umber und von Feigl und Luce noch wesentlich höhere Werte festgestellt.

Bei der akuten und subakuten Leberatrophie und bei anderen schweren Parenchymerkrankungen der Leber steigt die Aminosäuren-N-ausscheidung im Harn, die normalerweise zwischen 50 und 350 mg in 24 Stunden, gleich 1—3% des Gesamt-N schwankt, oft beträchtlich an. Lichtwitz hat bei Lebercirrhosen Vermehrung bis zu 6%, bei akuter gelber Leberatrophie bis zu 12% gefunden, Umber sah bei Leberatrophie Werte bis zu 15—30%, in einem Falle sogar bis 80%. — Der höchste Aminosäuren-N-Wert in unserem Material fand sich bei einem Patienten mit akuter Leberatrophie am 11. Krankheitstage, einem Tage vor dem Tode, im tiefen Koma; er betrug 23% des Gesamt-N; bei einer Patientin mit subakuter Atrophie ebenfalls im Coma hepaticum, einen Tag ante finem, fanden wir 13,8%. Bei den übrigen Patienten lagen die höchsten Werte zwischen 3 und 11% des Gesamt-N, sie wurden aber meist nicht auf der Höhe des Krankheitsbildes, sondern vor Beginn des Komas oder schon zur Zeit der Besserung bestimmt. Bei einem Fall von atrophischer Lebercirrhose betrug der Aminosäuren-N im Harn schon 9 Tage vor dem Tode und 7 Tage vor Beginn des finalen Komas 9% des Gesamt-N. Im ganzen ergibt sich aber in unseren Fällen deutlich eine Parallelität zwischen der Höhe des Aminosäuren-N-Wertes, der oft von Tag zu Tag schwankt, und der Schwere des Krankheitsbildes. So stieg z. B. in einem Falle von subchronischer

Leberatrophie, welcher 10 Wochen nach Beginn mit einer Cirrhose als gebessert entlassen wurde, die mäßig erhöhte Aminosäuren-N-ausscheidung von 5,7 % des Gesamt-N am folgenden Tage gleichzeitig mit Auftreten eines schweren Erregungs- und Verwirrungszustandes auf 10,7 % und eine 24-Stundenmenge von 654 mg (höchster von uns beobachteter Wert), um dann wieder mit Besserung der klinischen Erscheinungen allmählich auf normale Werte abzusinken.

Diese stark vermehrte Aminosäurenausscheidung ist nicht allein durch gestörte Desaminierung der enteral zugeführten Aminosäuren in der Leber zu erklären, zumal wenn man bedenkt, daß die Nahrungsaufnahme auf der Höhe des Krankheitsbildes meist sehr gering ist. Es wäre auch nicht einzusehen, warum sich die Funktionsstörung so sprunghaft ändern sollte, wie es häufig die Aminosäurenausscheidung tut. Der Hauptanteil ist vielmehr auf die bei der Autolyse, dem schubweisen Zerfall des Leberparenchyms selbst, entstehenden Eiweißspaltprodukte zu beziehen. Auch in den Fällen von Lebercirrhosen mit stark erhöhten Harnaminosäuren-N-werten muß man wohl degenerative, autolytische Prozesse in gewissen Partien des Parenchyms annehmen. Bei der Weilschen Krankheit konnten wir eine Vermehrung der Aminosäurenausscheidung nicht feststellen. — Ob die Aminazidurie in sicheren Fällen von Leberatrophie auch fehlen kann — Lichtwitz betont die Inkonstanz ihres Auftretens, und auch Umber scheint sie nicht selten vermißt zu haben —, können wir nicht beurteilen; sie war in unseren Fällen, soweit sie im Stadium der klinisch hervortretenden Intoxikationserscheinungen untersucht worden sind, stets vorhanden.

Durch fehlende Desaminierung der Aminosäuren wird das Ausgangsmaterial zur Harnstoffbildung, die, wie wir wissen, nicht allein (Gottschalk und Nonnenbruch), aber doch zur Hauptsache in der Leber stattfindet, eingeschränkt. Dazu kommt, daß in fortgeschrittenen Fällen von Parenchymerkrankungen auch die synthetische Funktion der Leber aus Ammoniak und Kohlensäure Harnstoff zu bilden, gestört ist.

Krebs und Henseleit haben festgestellt, daß zwar die Harnstoffabspaltung aus Arginin unter Einwirkung der von Kossel und Dakin entdeckten Arginase in geringem Grade auch in anderen Organen erfolgen kann, daß aber die Harnstoffbildung aus Ammoniak allein in der Leber stattfindet, was auch aus den Versuchen von Bollmann, Mann und Magath hervorgeht. Denn die erste Phase dieser Harnstoffsynthese, — die Bildung von Arginin aus Ammoniak, Kohlensäure und Ornithin (dieses wird in der zweiten Phase, bei der Aufspaltung des Arginins, wieder frei) unter Wasseraustritt ist eine spezifische Leistung der lebenden Leberzelle.

Die Unentbehrlichkeit der Leber für die Harnstoffsynthese aus Ammoniak macht es verständlich, daß im Zustande der hepatischen Intoxikation künstlich eingeführtes NH_3 nicht mehr zu Harnstoff verarbeitet werden kann (Weintraud).

Aus der Untersuchung des Urins geht aber hervor, daß offenbar ein verhältnismäßig geringer Teil von funktionierendem Lebergewebe genügt, um die Harnstoffbildung in unverändertem Umfange aufrecht zu erhalten. Erst im Endstadium schwerster diffuser Hepatopathien ist die Menge des Harnstoff-N im Urin herabgesetzt. Lichtwitz beobachtete bei akuter Leberatrophie Verminderung des Harnstoff-N-Anteiles am Gesamt-N im Harn von 85—88 % in der Norm auf 45—60 %.

Diese Verminderung des Harnstoff-N findet dabei statt zu Gunsten des Ammoniak-N, der weit über die Norm von 3—5 % dex Gesamt-N ansteigen kann (nach Lichtwitz bis zu 10—17 %). Der größte Wert des NH_3-Nin unserem Material findet sich bei dem schon oben erwähnten Falle von atrophischer Lebercirrhose einige Tage vor dem Beginn des finalen Komas mit 35,6 % des Gesamt-N, im Koma bei Leberatrophie am Tage vor dem Exitus betrug der Wert in einem Falle 28 %, in einem anderen 22,7 %. In den übrigen Fällen von Leberatrophie und -cirrhose waren die Mengen des ausgeschiedenen NH_3-N ebenfalls meist auf der Höhe des Krankheitsbildes bis zu den von Lichtwitz angegebenen Werten erhöht.

Die Ursache der vermehrten Ammoniakausscheidung liegt nicht nur in der vermehrten Bildung infolge Autolyse der Leberzellen und der verminderten Umwandlung in Harnstoff infolge Störungen der entsprechenden Leberfunktionen, sondern zum großen Teil in der bei schweren diffusen Hepatopathien auftretenden abnormen Säurebildung (Janney, Untersuchungen von Lichtwitz), die zur Neutralisierung große Mengen von Ammoniak erfordert.

Die Azidose bei der Hepatargie beruht einmal auf der Anhäufung der normalerweise im intermediären Stoffwechsel entstehenden Zwischenprodukte, die der Weiterverarbeitung bei entsprechenden Funktionsstörungen der Leber entgehen, so der Aminosäuren im Eiweißstoffwechsel, der Fettsäuren im Fettstoffwechsel, und der Milchsäure im Kohlehydratstoffwechsel (Vermehrung im Blut nachgewiesen von Schuhmacher, Adler und Lange). Zum anderen Teile entstammen die Säuren dem parenteralen Abbau des zu Grunde gehenden Lebergewebes selbst. Dahin, daß dieser Anteil der wesentlichere ist, muß vielleicht die Tatsache gedeutet werden, daß Mann und Magath bei ihren Hunden nach der Leberexstirpation das Kohlensäurebindungsvermögen ebenso wie die Wasserstoffionenkonzentration des Blutes nicht vermindert fanden. Sie glauben, auf diesen Befund hin eine wesentliche Bedeutung der Leber für die Erhaltung der normalen Blutreaktion ausschließen zu können. — So hohe Werte wie bei der Urämie werden bei der Azidose im Leberkoma wohl kaum je erreicht. Weiter unten sei darauf eingegangen, inwieweit eventuell auch eine Nierenschädigung zur Entstehung der hepatargischen Azidose beitragen kann.

Bei unserem Material ist (ebenso wie von Lichtwitz) wiederholt das Auftreten von Milchsäure im Harn festgestellt worden. Labbé hat in einer Reihe von Leberinsuffizienzuständen die Azidose nachgewiesen und Adler und Jablonski, (weitere Literatur s. dort)

haben von 23 Fällen von primärer und sekundärer Lebererkrankung mit der van Slykeschen Methode eine Verminderung der Alkalireserve festgestellt. Den niedrigsten Wert fanden sie in einem Falle von akuter gelber Leberatrophie mit 29,75 Vol.% CO_2.

Von unseren 29 Leberatrophiefällen sind 17 auf ihre Alkalireserve hin untersucht worden. Von ihnen zeigten 8 unkorrigierte Werte von über 50 Vol.%, 5 zwischen 40 und 50 Vol.%, 2 zwischen 30 und 40 Vol.%; 1 Patient hatte am Tage vor dem Exitus eine Alkalireserve von nur 30 Vol.% und der oben erwähnte Patient mit der starken NH_3-N-Ausscheidung von 28% des Gesamt-Harn-N nur 29 Vol.%. Die erstgenannten höheren Werte wurden zum Teil schon vor dem Auftreten deutlicher Intoxikationserscheinungen gewonnen, und fast in allen Fällen ist die Höhe der Alkalireserve durch die Therapie mit Insulin, zum Teil auch mit Alkali beeinflußt. Wir dürfen also annehmen, daß im hepatargischen Zustand ohne Therapie die Azidose noch häufiger und ausgesprochener ist als in unserem Material.

Bei 16 Fällen von Coma hepaticum auf Grund von Lebercirrhose und Leber-ca. hatten nur 3 eine Alkalireserve von über 50 Vol.%, 5 zwischen 40 und 50 Vol.% und 8 weniger als 40 Vol.%. Die niedrigsten Werte betrugen hier 30, 27 und in einem Falle, bei dem sich anatomisch ausgedehnte Degenerationsherde in der cirrhotischen Leber, daneben freilich auch eine trübe Schwellung der ikterischen Nieren fand, sogar nur 21, ja sub finem nur noch 17 Vol.% CO_2.

Die Harnreaktion war nur in 2 Fällen von Leberatrophie alkalisch, bei den übrigen 27 sauer, in 7 Fällen von Morbus Weil, in allen Fällen von luischem und Salvarsan-Ikterus, sowie in 28 Fällen von Coma hepaticum bei Lebercirrhose und -Carcinom stets sauer.

Wir konnten aber ebenso wie Adler und Jablonski eine sichere Parallelität zwischen dem Grade der Azidose und der Schwere der Leberschädigung nicht feststellen und halten es auch im allgemeinen nicht für berechtigt, aus der Höhe der Alkalireserve Rückschlüsse für die Prognose zu ziehen.

Lichtwitz macht darauf aufmerksam, daß bei der akuten gelben Leberatrophie, der Weilschen Krankheit und der Lues interna maligna (Pfeiffer), also bei Krankheiten, die häufig oder immer mit einer Nierenschädigung einhergehen, sehr oft der prozentuale Anteil des Ammoniak-N am Gesamt-N des Harns unverhältnismäßig niedrig ist im Vergleich zu der Höhe der Azidose. Es seien hier dem von ihm angeführten Exempel bei einem Fall von Ikterus infectiosus (S. 439) drei weitere Beispiele aus unserem Material zugefügt, welche diese Erscheinung in ähnlicher Weise illustrieren: ein Fall von subakuter Leberatrophie hatte kurz nach seiner Einweisung in schwer soporösem Zustande eine Alkalireserve von nur 32 Vol.%, dabei betrug der NH_3-N-Gehalt des Urins nur 1,8% des Gesamt-N, war also stark vermindert. Unter der Behandlung mit Insulin und intravenösen Traubenzuckerinjektionen hatte sich dann nach einer Woche der Allgemeinzustand weitgehend gebessert, auch der Ikterus war abgeblaßt, die Alkali-

reserve war bis auf 48 Vol.% angestiegen; gleichzeitig erreichte aber auch der NH_3-N einen normalen Wert von 4,4% des Gesamt-N, um dann in den nächsten Tagen parallel mit der abermaligen Verschlechterung des Krankheitsbildes bei unveränderter Alkalireserve wieder bis auf 3,2% herabzusinken. Bei einem Fall von Lues degenerativa maligna acuta mit starker Azidose betrug der NH_3-N-Gehalt des Urins nur 1,9, in einem anderen zeitweise nur 2% des Gesamt-N. — Die Ursache dafür liegt in der Miterkrankung der Nieren und Schädigung ihrer Fähigkeit, Ammoniak in einem der Acidose entsprechenden Betrage zu bilden.

Die Mitbeteiligung der Nieren.

Bei jedem stärkeren Ikterus deutet ja der Harnsedimentbefund auf eine geringe Nierenschädigung hin. Bei allen unseren Fällen von Leberatrophie und Leberkoma waren kleinere oder größere Eiweißmengen im Urin vorhanden und im Sediment reichlich ikterisch verfärbte hyaline und granulierte Zylinder, verfettete Epithelien, oft auch Erythrozyten in geringer Menge zu finden. Volhard führt diese Nierenschädigung auf die Einwirkung der beim Leberparenchymzerfall auftretenden toxischen Stoffe zurück und schreibt ihr einen nicht unwesentlichen Anteil bei der Entstehung der Azidose zu infolge eben der Störung der renalen NH_3-Bildung, vielleicht auch auf Grund der Retention organischer Säurevalenzen infolge Überwiegen der Störung der Säuren- über die der Basenausscheidung. Die anatomischen Veränderungen bestehen außer dem Ikterus nach E. Mayer lediglich in einer hochgradigen Verfettung der Epithelien der Hauptstücke als Folge der durch die Stoffwechselstörung bei Leberinsuffizienz hervorgerufenen Lipaemie. Anzeichen von Entzündung oder Degeneration konnte der Autor nie feststellen. In unseren Fällen waren zweifellos anatomisch nicht selten auch stärkere Veränderungen im Sinne einer Nephrose vorhanden. — Der Harnbefund beim Icterus infectiosus ist wohl meist noch etwas ausgesprochener, grundsätzlich aber nicht anders als bei der Leberatrophie. Auch hier handelt es sich wohl um eine toxische Schädigung des epithelialen Apparates der Nieren. Am stärksten ist die Schädigung der Nieren bei der Lues degenerativa maligna, wo parallel mit den degenerativen Veränderungen an der Leber und am Zentralnervensystem schwere Nephrosen durch die syphilitische Noxe hervorgerufen werden.

Wir haben gesehen, daß die Werte der im Harn ausgeschiedenen Stickstoff-Fraktionen — des Harnstoff-N (U-N), des Amino-N und des NH_3-N bedingt werden

1. durch die Art und den Grad der Leberfunktionsstörung (insb. in bezug auf die Desaminierung der Aminosäuren, s. Anm.),
2. durch die Funktionstüchtigkeit der Nieren in bezug auf die NH_3-Bildung.

Aus dem Verhältnis dieser drei Fraktionen zueinander lassen sich

gewisse Rückschlüsse auf die Art der vorliegenden Stoffwechselstörung ziehen, wie das folgende Schema veranschaulichen soll:

	Ausscheidung im Urin			Ursache
	Amino-N	NH_3-N	+ U-N	
1.	vermehrt	normal	vermindert	Leberfunktionsstörung (mangelhafte Desaminierung). (Keine Acidose, keine Nierenfunktionsstörung.)
2.	normal	vermehrt	vermindert	Acidose, Funktionstüchtigkeit der Nieren in Bezug auf die NH_3-Bildung. (Desaminierung in der Leber ungestört, vgl. Anmerk.)
3.	vermehrt	vermehrt	stark vermindert	Leberfunktionsstörung, wie 1. Acidose, Funktionstüchtigkeit der Nieren in Bezug auf die NH_3-Bildung, wie 2.
4.	vermehrt	normal od. vermindert	vermindert	Leberfunktionsstörung, Acidose, Funktionsstörung der Nieren in Bezug auf die NH_3-Bildung.

(Anmerk.: Bei 2. ist wenigstens die Desaminierungsfunktion der Leber ungestört. Ob allein eine Störung der Harnstoffsynthese, die zur Verminderung der U-N-Ausscheidung im Urin beitragen würde, bei ungestörter Desaminierung vorkommen kann, ist meines Wissens noch nicht geklärt.)

Einen weiteren Anhalt zur Beurteilung der Nierenfunktion bietet die Beobachtung des Verhältnisses der NH_3-Menge im Urin zur Höhe der Alkalireserve im Blut.

Die Gesamtstickstoffausscheidung ist als Ausdruck des toxischen Gewebszerfalls bei der Leberatrophie meist beträchtlich größer als die N-Zufuhr, sie kann andererseits prämortal infolge der versagenden Ausschwemmung aus den Geweben und auch, wie man aus der Rest-N-Erhöhung im Blute sieht, infolge erlahmender Nierentätigkeit, bis weit unter die Norm herabsinken. Gesamt-N-Mengen im Urin über 20 g in 24 Stunden bei fast fehlender Nahrungsaufnahme waren bei unseren Fällen nichts Seltenes. Einer unserer Patienten schied bei fehlender Eiweißzufuhr in 24 Stunden 27 g N aus, 4 Tage darauf, 2 Tage vor seinem Tode, betrug der entsprechende Wert nur 1,9 g bei einer Erhöhung des Blut-Rest-N auf 139 mg%. Als geringste 24-Stundenmenge wurde einmal am Tage vor dem Exitus im Coma hepaticum 0,31 g Gesamt-N im Harn beobachtet, bei einem kaum erhöhten Rest-N von 44,2 mg%. Umber gibt sogar als niedrigsten Wert in seinem Material 0,2 g an.

Zu Zeiten der Besserung und Reparation des Lebergewebes kann die N-Ausfuhr infolge Eiweißansatzes wesentlich niedriger sein als die N-Zufuhr.

Hält der Parenchymzerfall in der Leber längere Zeit an, so vermag auch die ungeschädigte Niere dem Überangebot an Eiweißabbauprodukten (trotz Leistungssteigerung infolge vermehrten Diuresereizes) nicht nachzukommen. Es ist ihr dann ja nicht wie bei übermäßiger N-Zufuhr durch die Nahrung, wo beim Gesunden auch eine vorübergehende Vermehrung des Blutrest-N auftritt (Volhard), bis zur erneuten N-Aufnahme eine Erholungszeit gegeben, in der sie die Mehrarbeit bewältigen kann. Es kommt daher in solchen Fällen trotz Ausscheidung gewaltiger N-Mengen im Harn zu einer geringen Erhöhung des Rest-N-Gehaltes im Blut. Werte bis zu 50—60 mg%, wie man sie häufig bei unseren Fällen finden konnte, ohne daß irgendwelche Anzeichen einer Nierenfunktionsstörung vorhanden waren, sind vielleicht auf diese Weise zu deuten. Es ist ferner denkbar, daß die bei der Leberatrophie auftretenden pathologischen Eiweißabbauprodukte auch für die gesunde Niere schwer ausscheidbar sind und darum eine Erhöhung des Rest-N im Blut bewirken. Sehr hohe Werte sind freilich eines renalen Ursprungs verdächtig. Wir fanden sie zusammen mit anderen Niereninsuffizienzerscheinungen, zumal prämortal bei der Leberatrophie (in einem Falle schon 4 Tage ante finem 139 mg%), ferner besonders bei der Weilschen Krankheit (155 mg%; 160 mg%, Werte, die mit der Besserung der klinischen Erscheinungen wieder zur Norm absanken. Lichtwitz gibt als stärkste Erhöhung sogar 297 mg% an) und bei der Lues degenerativa maligna (194 mg%; 198 mg%; 176 mg%). — Bei kurzen Schüben von ausgedehnter Leberzellautolyse dagegen kommt es ebenso wie bei einmaliger übermäßiger N-Zufuhr durch die Nahrung nicht zu einer länger anhaltenden und klinisch erfaßbaren Rest-N-Erhöhung, wie viele unserer schweren Fälle zeigen.

Man kann also die Höhe des Rest-N im Blut nicht einfach als Maßstab für den Umfang der autolytischen Vorgänge in der Leber nehmen. In einem Teil der Fälle trägt zu seinem Anstieg vielleicht auch, wie es I. Bang bei Hungernden feststellte, die Wasserverarmung des Organismus bei, die zumal bei herabgesetztem Konzentrierungsvermögen der Nieren die N-Ausscheidung beeinträchtigt.

Die Rest-N-Erhöhung ist im Gegensatz zur Niereninsuffizienz, wo sie im wesentlichen auf Rechnung des retinierten Harnstoff-Stickstoffs zu setzen ist, bei unkomplizierten Lebererkrankungen vornehmlich durch die Zunahme der Nichtharnstoff-N-Fraktion, des Residual-N, bedingt. Brodin (Thèse de Paris, 1913) fand konstant bei Leberinsuffizienz einen Anstieg des Residual-N von 5—10 mg% der Norm auf 12—20—25%, ähnliche Befunde erhob I. Bang am Kaninchen bei experimenteller Phosphordegeneration der Leber. E. G. Schmidt stellte in einem Fall von akuter gelber Leberatrophie 16,5 mg% Amino-N im Blut bei einem Rest-N von 77 mg% fest.

Vgl. dazu auch die Werte von Neuberg und Richter usw. auf S. 38. Paolini (s. dort zahlr. Literaturangaben) sah bei Leberkranken mit mäßig erhöhtem Rest-N Residual-N-Mengen bis zu 43,8 mg%. Auch nach Chasatzky (Lit. s. da) ist in der Mehrzahl der Fälle von Leberinsuffizienz bei Zunahme des Rest-N die Harnstofffraktion relativ, mitunter auch absolut herabgesetzt und der Residual-N erhöht.

Da entsprechende Untersuchungen in unserem Material nicht vorliegen, unterlassen wir es, auf die Befunde von Chasatzky und auf seine theoretischen Folgerungen daraus näher einzugehen. Volhard (vgl. dort) bedauert, daß die Aminosäuren, auf deren Rechnung Chasatzky die Erhöhung der indirekt (durch Abzug des Harnstoff-N) gewonnenen Residual-N-Werte in der Hauptsache setzt, nicht direkt bestimmt worden sind, und glaubt, daß neben dem N der freien Aminosäuren das Polypeptid-N im Sinne von Puech einen großen Teil des Residualstickstoffs ausmache. — Auch die Höhe des Residual-N entspricht nicht der Schwere des Krankheitsbildes.

Becher (s. b. Volhard, S. 767) fand bisweilen auch bei der Hepatargie eine positive Xanthoproteinreaktion im Blut. Sie wird nach seiner Anschauung hier nicht, wie bei der Niereninsuffizienz, vorwiegend durch Phenolderivate, sondern zum größten Teil durch aromatische Aminosäuren hervorgerufen; die Indikanwerte sind in solchen Fällen im Gegensatz zur Urämie niedrig oder noch normal.

Wir haben auch in mehreren Fällen nach dem Tode den Rest-N an Leichenorganen untersucht, der stets beträchtlich höher ist als der des Blutes, unter Vermehrung hauptsächlich des Nichtharnstoff-Anteils, und fanden z. B. in einem Falle von subakuter Leberatrophie, der kurz vor dem Tode einen Blutrest-N von 57,6 mg% hatte, in der Leber 273,6 mg% gegenüber dem von Becher angegebenen Normaldurchschnittswert von 213 mg%; in einem Falle von atrophischer Lebercirrhose, dessen Rest-N im Blut während des finalen Komas 42,0 mg% betrug, einen Rest-N-Gehalt der Leber von 218,4 mg%. In anderen Fällen lagen die Rest-N-Werte der Leber unter der angegebenen Norm: bei einer subakuten Leberatrophie 170,1 mg%, bei sub finem normalem Blutrest-N, bei einer Cirrhose, deren Rest-N im Blut vor dem Tode 88,2 mg% betrug, nur 174,7 mg%. Die Rest-N-Erhöhungen in der Leber sind aber nicht pathognomonisch für Lebererkrankungen, sie finden sich auch z. B. bei Pneumonien, zuweilen auch bei Addisonscher Krankheit, und ganz besonders auch be Niereninsuffizienz. So fanden auch wir die höchsten Werte in Fällen mit Nierenbeteiligung: bei einem morbus Weil mit einem Blutrest-N intra vitam von 75,6 mg% einen Rest-N in der Leber von 385,5 mg% und bei einem Fall von Lues degenerativa maligna acuta sogar 803 mg%, in einem anderen 366,2 mg%. Im letzten Falle, der 4 Tage vor seinem Tode 175,5 mg% Rest-N im Blut hatte, betrug der Rest-N des Leichenblutes 250,6 mg% (normaler Durchschnitt nach Becher 68 mg%), der der Nieren 331,8 mg%.

Im Liquor cerebrospinalis liegen die Rest-N-Werte immer etwas niedriger als im Blut, verhältnismäßig wenig bei einem anderen Falle von Lues d. m. a. mit 176,4 mg% gegenüber einem Blutrest-N von 194,1 mg%.

Einen gewissen Einblick in das Krankheitsgeschehen bei den diffusen Hepatopathien ergeben ferner die Abweichungen im Purinstoffwechsel, die man aus der Harnsäurebestimmung im Blut und Harn erschließen kann. Die Untersuchungen von Bollmann, Mann und Magath (2) haben ergeben, daß bei Hunden nach Entfernung der Leber der Harnsäuregehalt des Blutes ansteigt und bis zum Tode erhöht bleibt. Injizierte Harnsäure ist beim entleberten Hund länger im Blut zu finden als beim normalen. Gleichzeitig findet bei hepatektomierten Tieren eine starke Harnsäureausscheidung im Urin statt. Die Autoren schließen daraus auf eine verminderte Zerstörung der Harnsäure in der Leber, für eine vermehrte Bildung sprach in ihren Versuchen nichts.

Beim Menschen findet auch normalerweise kein Abbau der Harnsäure in der Leber statt; die Harnsäure ist Stoffwechselendprodukt. Es kommt aber doch bei Leberparenchymerkrankungen zu einer vermehrten Harnsäureausscheidung im Urin. Die Ursache liegt hier im vermehrten Kernuntergang bei der Gewebsautolyse in der Leber. Wir fanden bei vielen unserer Fälle stark erhöhte Harnsäure-N-Werte im Urin und eine hohe prozentuale Beteiligung am Gesamt-N, die 24-Stunden-Menge erreichte nicht selten 1 g und betrug bei fehlender Nahrungszufuhr in einem Falle von akuter Leberatrophie sogar 2,34 g. Umber gibt für seine Leberatrophiefälle Werte bis zu 0,97—2,0 g pro die an.

Für die Höhe des Harnsäure-N-Wertes im Blut spielen ähnliche Faktoren eine Rolle wie für die des gesamten Rest-N: Wir fanden bei fehlender oder purinfreier Ernährung oft mäßige Erhöhungen (bis etwa 7—9 mg% gegenüber der Norm von 2—4 mg%) in unkomplizierten Fällen, wobei die Harnsäure-N-Werte relativ hoch sind gegenüber dem Rest-N, z. B. bei einer Cirrhose 6,7 mg% Harnsäure-N bei einem Rest-N von 42,0 mg%, bei einer akuten Leberatrophie 8,9 mg% Harnsäure-N bei 54,2 mg% Rest-N. Die höchsten Steigerungen kommen aber auch hier sub finem und besonders in Fällen mit Nierenbeteiligung vor, zumal beim Icterus infectiosus. Bei einem solchen ergab sich als größter Wert 16,2 mg% Harnsäure bei 155,4 mg% Rest-N; mit Besserung des klinischen Krankheitsbildes gingen diese Werte zur Norm zurück. Wir sahen bei einem anderen, tödlich verlaufenden Fall von Weil sogar 23 mg% Harnsäure bei 297 mg% Rest-N im Blut.

Auch die Kreatinin-Ausfuhr muß beim Leberzellzerfall, wie auch sonst bei Steigerung des endogenen Eiweißumsatzes, erhöht sein. Umber fand Ausscheidungen bis zu 2 g pro die bei purinfreier Kost. Eigene Bestimmungen liegen nicht vor.

Störungen des Kohlehydratstoffwechsels treten spontan bei den diffusen Hepatopathien selten in Erscheinung. Dazu kommt,

daß in unserem Material die Therapie mit Insulin und intravenöser oder peroraler Traubenzuckerzufuhr die Beurteilung der Verhältnisse sehr stört. Als Ausdruck einer versagenden Glykogenbildung oder -speicherung, wie sie Varela und Rubino an der geschädigten Parenchymzelle der atrophischen Leber festgestellt haben, ist es wohl zu verwerten, wenn zuweilen ohne Therapie erhöhte Blutzuckerwerte im Nüchtern-Blut auftraten, z. B. in einem Fall von atrophischer Cirrhose 124 mg%, in einem anderen 176 mg%. Eine Glykosurie (von Umber unter 39 Fällen von Leberatrophie 1mal beobachtet) war bei unseren Patienten nie vorhanden. — Da die Verschiebung der Wasserstoffionenkonzentration im Blut den fermentativen Zuckerumsatz in der Leber beeinflußt, und da die Verschiebung nach der sauren Seite (z. B. durch Milchsäure- und Phosphorsäurebildung bei der Muskelarbeit) zur Mobilisierung von Traubenzucker in der Leber führt (Elias und Sammartino), spielt vielleicht auch die Azidose in solchen Fällen von Hepatargie eine Rolle für die Entstehung der Hyperglykämie. Unser eigenes Material erlaubt uns kein Urteil über diese Frage.

Mann und Magath beobachteten an Hunden nach Hepatektomie starkes Absinken des Blutzuckers, die Tiere sind nur durch orale und intravenöse Zuckerzufuhr für längere Zeit (bis zu 34 Stunden) am Leben zu erhalten. Frank und Isaac sahen Hypoglykämie bei der experimentellen Phosphorvergiftung, und Holm hat bei 4 Fällen von akuter gelber Atrophie aus dem Ausbleiben des terminalen Blutzuckeranstiegs, der dem Glykogengehalt der Leber parallel gehen soll, auf die Glykogenfreiheit der Leber geschlossen. Wir selbst haben ebenfalls prämortal nie einen Anstieg, dagegen wiederholt Absinken des Blutzuckers, bei einem Fall von akuter Leberatrophie bis zu 68 mg%, gesehen.

Störungen der entsprechenden Leberfunktionen haben zur Folge, daß intermediäre Zwischenprodukte nachweisbar werden, die normalerweise durch Spaltung und nachfolgende Oxydation beim Zuckerabbau entstehen, — Milchsäure, Brenztraubensäure, Azetaldehyd und Essigsäure (Embden) —, aber infolge schnellen Abbaus oder Verwendung zum Wiederaufbau von Zucker sonst nicht zu fassen sind. Es wurde schon oben erwähnt, daß auch wir bei Fällen von Leberatrophie und Coma hepaticum anderen Ursprungs nicht selten Milchsäure im Harn nachweisen konnten.

Über das Verhalten der erkrankten Leber bei Belastungsversuchen mit den verschiedenen Monosacchariden, die zum Teil als Funktionsprüfungen gerade bei diagnostisch zweifelhaften Hepatopathien versucht werden, s. bei Lichtwitz, Umber, v. Bergmann, Laquer u. a.

Störungen des Fettstoffwechsels, wie sie beim schweren Diabetes das Krankheitsbild beherrschen, machen sich bei Leberkranken nicht bemerkbar. Bekannt ist, daß es durch Mobilisierung anderer Fettdepots zur Lipaemie und zur Fettinfiltration der glykogenverarmten Leber kommt. Es wurde bereits erwähnt, daß bei gestörtem

Abbau in der Leber die Fettsäuren zur Entstehung der Azidose beitragen können. Ketonkörper im Urin waren aber bei unseren Fällen nur ganz selten nachzuweisen und ließen sich dann auch durch den Hungerzustand des Patienten erklären. Wahrscheinlich ist der Abbau der Fettsäuren, wie Isaac es annimmt, bei den schwersten Hepatopathien so beeinträchtigt, daß es nicht zur Bildung von Ketonkörpern kommt. Auch die Störung im Abbau der Amisonäuren ist eine Ursache für die auffallend geringe Ketonkörperbildung.

Angaben über Störungen im Wasser- und Mineralhaushalt können wir nach unserem Material nicht machen. Die Beurteilung wird durch die häufige Mitbeteiligung der Nieren sehr erschwert. Es sei in dieser Frage auf die Arbeiten von Lichtwitz, E. P. Pick, A. Adler, Beckmann, Kriss und Pollak verwiesen.

Morphologische Bestandteile des Blutes, Hämorrhagische Diathese. Senkungsgeschwindigkeit der Erythrozyten.

Die Angaben der verschiedenen Autoren über das Blutbild bei der Leberatrophie und bei anderen diffusen Hepatopathien gehen erheblich auseinander.

Das rote Blutbild.

Mann und Magath fanden bei ihren Hunden keine Veränderung nach der Hepatektomie. Doch ist wohl die Überlebenszeit dieser Tiere (im Höchstfall 34 Stunden) zu kurz, um Rückwirkungen auf den erythropoetischen Apparat hervortreten zu lassen. Weigeldt sah bei akuter Leberatrophie zum Teil schwere sekundäre Anämie mit Zeichen einer lebhaften Regeneration am Erythrozytensystem (kernhaltige rote Blutkörperchen, Vermehrung der Retikulozyten), zum andern Teil erhöhte Erythrozyten- und Hämoglobinwerte. Eppinger spricht der Erythrozytenvermehrung bei der akuten gelben Leberatrophie geradezu differentialdiagnostische Bedeutung zu (S. 472 ff.) und führt sie zurück auf die Reizwirkung der bei der Leberatrophie auftretenden hämolytischen Substanzen auf das Knochenmark. Je nach der Fähigkeit des Knochenmarkes, die Zerstörung der Erytrozyten durch Mehrarbeit auszugleichen, komme es zu Polyglobulie oder Anämie. Der Nachweis von hämolysierenden ungesättigten Fettsäuren in der Leber bei akuter Atrophie und bei Phosphorvergiftung wurde von Joannowitz und Pick, Ehrmann und Stern und von Jakoby erbracht. Als weitere Ursachen der Polyglobulie diskutiert Weigeldt die Störungen des Wasserhaushaltes und die herabgesetzte Einwirkung der Kupferschen Sternzellen auf das strömende Blut, ferner den Einfluß der Milz, die nach Eppinger bei der Leberatrophie stets — nicht sekundär, sondern als Koeffekt der gleichen Noxe — mit betroffen sein soll, auf die Zerstörung der roten Blutkörperchen und auf die Erythropoese im Knochenmark. Weigeldt sah ebenso wie Eppinger bei akuter Leberatrophie in tabula stets rotes Knochenmark in den langen Röhrenknochen und fast immer Hämosiderose der Milz. Er beobachtete auch beim

Icterus simplex hohe Erythrozytenzahlen. Czoniczer und Molnár stellten in einer Reihe von Fällen geradezu eine Parallelität zwischen der Zu- und Abnahme des Ikterus einerseits und der Erythrozytenwerte andererseits fest. Weigeldt glaubt beim Ikterus an eine Knochenmarkreizung durch die retinierten Gallensäuren, Czoniczer an eine Anregung der Erythropoese oder Hemmung des physiologischen Erythrozytenzerfalls durch die Gallenfarbstoffe. Im Gegensatz zu ihnen fanden Jordan und Mc Vicar bei 347 Fällen von Gelbsucht auf Grund von Choledochusverschluß sowie von Parenchymerkrankung 108mal eine Anämie (Hb unter 70%, Erythr. unter 4 Mill.), die Gallensäuren spielten ihrer Ansicht nach keine Rolle bei der Entstehung der Anämie.

In unseren 29 Fällen von Leberatrophie zeigten sich keine einheitlichen Veränderungen im roten Blutbild. Bei 6 Patienten, die bald nach der Einweisung ad exitum kamen, ist es nicht untersucht worden. Von den 23 übrigen fanden sich bei etwa der Hälfte (12) normale Zahlen (4 bis 5 Mill. Erythr. bei entsprechenden Hb-Werten); schon diese normalen Werte bei einer so schweren toxischen Erkrankung, bei der man eine Anämie erwarten sollte, sind auffallend. 7mal wurde eine Erhöhung der Erythrozytenwerte gefunden, die meist gering war (5,1; 5,1; 5,2; 5,3; 5,4 Mill. Die Hb-Werte betrugen 90—100%). Nur 2mal war eine ausgesprochene Polyglobulie vorhanden, 1mal mit 6,5 Mill. Erythrozyten bei 85% Hb, das andere Mal 6,0 Mill. bei 100% Hb. Auffallend dabei sind die relativ niedrigen Hb-Werte. Ohne damit in der Frage der Ätiologie solcher erhöhten Erythrozyten- und Hb-Zahlen im allgemeinen ein Urteil fällen zu wollen, glauben wir doch, daß sich bei unseren Patienten wenigstens, die sämtlich bei mangelnder Flüssigkeitsaufnahme an Erbrechen und Durchfällen litten, diese Erscheinungen zum Teil schon als Folge der Austrocknung erklären lassen. Freilich müßte der Färbeindex bei einer reinen Austrocknungspolyglobulie unverändert sein, während hier die Erhöhung der Hb-Werte hinter der der Erythrozyten-Werte zurückbleibt. Man darf vielleicht annehmen, daß bei den destruktiven Prozessen in der Leber Stoffe frei werden, welche die Erythropoese im Knochenmark anregen, nach der Art der künstlich aus Leberextrakten gewonnenen Substanzen, wie des Campolon u. ä. Eine Anämie war in den übrigen 5 Fällen zu finden. Sie war bei 2 Patienten die Folge starker Blutungen auf Grund einer hämorrhagischen Diathese, worüber unten mehr gesagt werden soll. Bei den 3 anderen ist sie wohl als toxische Anämie aufzufassen, über deren Genese wir im einzelnen kein Urteil haben. Die niedrigsten Werte (1,7 Mill. Erythr., 28% Hb) zeigte ein sehr chronisch verlaufender Fall, der schon wiederholt im Laufe eines Jahres vor Beginn der Intoxikation einen Ikterus gehabt hatte.

Bei 7 Fällen von Weilscher Krankheit zeigte das rote Blutbild keine nennenswerte Abweichung von der Norm, bei 22 Fällen von Ikterus bei bestehender Lues (davon 6mal Salvarsan-Ikterus) waren die Erythrozyten- und Hb-Werte leicht erniedrigt (bis zu 3,9 Mill. u. 75%).

Auch bei 21 Patienten mit Lebercirrhose fand sich mäßige Herabsetzung gegenüber der Norm (bis zu 3,5 Mill. Er. und 52% Hb. Die Anämie hatte dabei stets sekundären Charakter mit relativ geringem Hb-Wert), stärkere natürlich da, wo Blutungen aus Ösophagusvarizen vorausgegangen waren. Die Befunde bei den 3 Fällen von Lues degen. mal. sind nicht einheitlich.

Eine weitere Nachprüfung verdienen die interessanten Befunde von Schulten und Malamos (berichtet auf d. 15. Tagung d. Nordwestd. Ges. f. i. Med. am 30. 1. 32) über die vermehrte Größe der einzelnen Erythrozyten bei Lebererkrankung.

Das weiße Blutbild.

Für das weiße Blutbild bei der akuten Leberatrophie gibt Weigeldt als Norm eine neutrophile Leukozytose meist mittleren Grades (bis zu 30000 Zellen) mit Linksverschiebung und relativer Lymphopenie an. Wir bestätigen das für unsere Fälle, soweit infektiöse Prozesse — meist Bronchitiden und Pneumonien — vorhanden waren; in den unkomplizierten Fällen jedoch fanden wir Leukozytenzahlen, die an der unteren Grenze oder unter der Norm lagen, herab bis zu 3200. Das Differentialbild bot bei ihnen meist keine Besonderheiten, zuweilen eine relative Lymphozytose (bis 42%). Eine Eosinophilie, die nach von Bergmann häufig bei der Leberatrophie vorkommt, konnten wir nie feststellen. Über das Vorkommen der mit Cholesterinestern erfüllten Vakuolen in den neutrophilen segmentkernigen Leukozyten, die nach Weigeldt als Ausdruck einer Mitarbeit der Leukozyten des strömenden Blutes an den Ab- und Umbauvorgängen im Leberparenchym für die Atrophie typisch sind, fehlt es uns an Erfahrungen.

Bei der Weilschen Krankheit zeigte das weiße Blutbild die für eine akute Infektionskrankheit typischen Veränderungen, beim Ikterus auf luischer Basis waren die Leukozytenwerte normal, zuweilen leicht erniedrigt (bis 4600), oft bestand relative Lymphozytose bis zu 50%. Bei den Fällen von Cirrhose, die im Leberkoma ad exitum kamen, lagen die Leukozytenwerte zum Teil an der unteren Grenze der Norm, zum Teil, bedingt wohl durch akute infektiöse Prozesse, waren sie erhöht (bis zu 20000). Linksverschiebung und relative Lymphopenie war nicht selten, Eosinophilie wurde nicht beobachtet.

Die Senkungsgeschwindigkeit der Erythrozyten.

Die Senkungsgeschwindigkeit, die bei den Hunden von Mann und Magath unverändert war, überschritt auch in unseren Leberatrophiefällen nur selten die Norm, und zwar nur dann, wenn gleichzeitig eine akute Tracheobronchitis oder Pneumonie vorhanden war; ebenso stand es bei Lebercirrhose und bei Ikterus auf luischer Basis. Beim Icterus infectiosus war die B. S. G. beschleunigt (bis zu 40 Min. nach Linzenmeier).

Diese Befunde stehen im Einklang zu den Erfahrungen von Tillgren bei akuter Leberatrophie, im Widerspruch zu den Ergebnissen

von Adler und Strauss, die bei Leberkrankheiten, mit ihrer Schwere zunehmend, Veränderungen im Bluteiweißbild und damit auch der Senkungsgeschwindigkeit, feststellten.

Die hämorrhagische Diathese.

Bekannt ist das häufige Auftreten einer hämorrhagischen Diathese bei schweren Lebererkrankungen. Auch wir haben in der Mehrzahl unserer Fälle entweder schon intra vitam mehr oder weniger ausgedehnte petechiale oder flächenhafte Blutungen an der Haut und Mundschleimhaut, sowie Nasenbluten und Zahnfleischblutung beobachtet oder doch später bei der Autopsie Blutungen verschiedenster Form und Ausdehnung im Unterhautzellgewebe, am Epi- und Endocard, unter der Pleura, in den Lungen, im Mediastinum, am Peritoneum, an der Schleimhaut des Magen-Darm-Traktes, des Nierenbeckens und der Harnblase festgestellt.

In zwei Fällen stand diese Blutungsneigung im Vordergrund des ganzen Krankheitsbildes. Das eine Mal handelte es sich um eine subakute Leberatrophie mit allen typischen Erscheinungen, bei der wiederholte Magenblutungen mit Hämatemesis und teerfarbigen Durchfällen zu einer beträchtlichen Anämie (2,3 Mill. Erythr., 50 % Hb.) führten. Nach 7tägiger Dauer des hepatargischen Zustandes trat ziemlich rasche Besserung ein. — In dem anderen Fall, — einer subchronischen Leberatrophie —, traten etwa 4 Wochen nach Beginn der zunächst als Icterus simplex imponierenden Krankheit flächenhafte Blutungen an der Haut des Rumpfes und der Extremitäten auf, die sich in den folgenden Tagen gleichzeitig mit den Zeichen der nervösen Intoxikationserscheinungen vermehrten; dann wurden Teerstühle entleert, es kam zu anhaltender hochgradiger Hämaturie, zu Zahnfleischblutungen und schließlich auch zu einer Hämatemesis. Gleichzeitig zunehmende Somnolenz, während der letzten Tage tiefes Koma; die Patientin starb 16 Tage nach Auftreten der hämorrhagischen Diathese. Die Erythrozytenwerte sanken bis auf 2,4 Mill., das Hb. auf 40 %. Die Bluttransfusion vermochte keine Besserung der Blutungsneigung und des roten Blutbildes zu bewirken.

Als Ursache der hämorrhagischen Diathese wird einmal die Störung der Fibrinogenbildung in der erkrankten Leber angesehen. Tatsächlich ist der Fibrinogengehalt des Blutes in vielen Fällen von diffusen Hepatopathien herabgesetzt. (Noah.) Häufig scheint das aber auch nicht der Fall zu sein. Mann und Magath fanden bei leberlosen Hunden Gerinnungszeit und Fibrinogengehalt des Blutes unverändert, Lurz und Röhrich konnten bei ausgedehnter experimenteller Leberparenchymschädigung keine Verminderung des Fibrins und Fibrinogens feststellen. Wie Gottschalk und Nonnenbruch nachwiesen, sind auch andere Organe und Gewebe an der Bildung der Bluteiweißstoffe beteiligt; sie scheinen in manchen Fällen den Funktionsausfall in der Leber ersetzen zu können.

Bei unserer zuletzt erwähnten Patientin war bei normalem übrigem Bluteiweißbild die Fibrinogenfraktion sogar auf 0,681 % gegenüber etwa 0,3 % der Norm erhöht. Auch die Thrombozyten, deren Zahl nach den Angaben der Autoren wechselt, waren nicht vermindert, die Blutungszeit normal, die Resistenz der Blutkörperchen leicht erhöht; der Calciumgehalt des Serums war hier, wie in anderen Fällen, normal. Trotzdem war die Gerinnungszeit bis auf 25 Min. verlängert. Es bleibt zur Erklärung hier wohl die Annahme, von gerinnungshemmenden Substanzen — Antithrombinen oder Antikinasen — übrig, die vielleicht von der erkrankten Leber, möglicherweise als Reizwirkung auf gewisse bei der Autolyse entstehende Eiweißabbauprodukte gebildet werden. Die Bildung solcher Antikörper in der Leber nach Injektion von Pepton ist nachgewiesen (Hédon und Delezenne, Gley und Plachon, zit. nach Lehrb. d. Physiol. v. Landois-Rosemann). In jüngster Zeit ist durch die Arbeiten von W. H. Howell, A. Fischer, Hartoch gezeigt worden, daß eine solche gerinnungshemmende Substanz, das Antiprothrombin oder Heparin, aus der normalen Leber gewonnen werden kann und im Blute von gewissen Leberkranken vermehrt nachzuweisen ist.

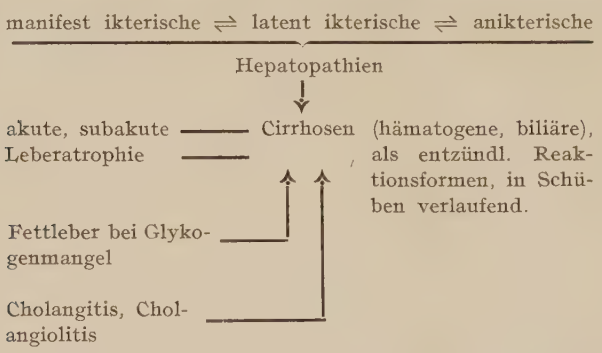
Therapie und Ausgang.

Nach den früheren Ansichten endet die akute und subakute Leberatrophie so gut wie immer mit dem Tode im hepatischen Koma. Man hat häufig geradezu die Unterscheidung zwischen einem sogenannten Icterus gravis und der Leberatrophie je nach dem Ausgang in Heilung oder Tod getroffen.

Heute wissen wir aus den Erfahrungen der Klinik und aus den Befunden auf dem Sektionstisch, daß eine solche strenge Unterscheidung der verschiedenen diffusen Lebererkrankungen gar nicht möglich ist. Es führen fließende Übergänge vom sogenannten Icterus simplex zur Leberatrophie einerseits und der Lebercirrhose andererseits. Cholangitische und cholangiolitische Prozesse können den Beginn einer Cirrhose oder Atrophie darstellen. Eine Cirrhose kann aus der glykogenverarmten Fettleber des Diabetikers entstehen. Es können in der cirrhotischen Leber sekundär oder gleichzeitig mit den chronisch entzündlichen Vorgängen am mesenchymalen Apparat degenerative Erscheinungen am Parenchym auftreten, sodaß plötzlich das Bild der Leberatrophie entsteht, wie es im komatösen Endstadium der Cirrhosen häufig der Fall ist. Und schließlich sind auch bei der akuten, mehr noch bei der mehr chronisch verlaufenden Atrophie entzündliche und reparative Veränderungen am bindegewebigen Anteil der Leber vorhanden, die Atrophie kann zur Ausheilung kommen unter Entstehung einer Cirrhose leichteren oder schwereren Grades.

Zur Übersicht über die wechselseitigen Beziehungen, die besonders klar von G. v. Bergmann herausgestellt worden sind, sei hier ein dem neuen Lehrbuch der inneren Medizin entnommenes Schema wiedergeben.

(Diffuse und herdförmige) Lebererkrankungen mesenchymal und epithelial beginnend, (entzündl. und degenerativ):



Auch auf dem Gebiete der Therapie sind in den letzten Jahren bemerkenswerte Versuche unternommen worden. Ausgehend von der Vorstellung, daß die Glykogenverarmung der Leberzelle ihre Widerstandsfähigkeit gegenüber hepatotropen Noxen herabsetze, hat P. F. Richter die Behandlung der Leberkranken mit Insulin und großen Mengen von Monosacchariden inauguriert. Wenn auch die theoretischen Vorstellungen, wie schon erwähnt, durchaus umstritten sind, (s. dazu Lichtwitz, G. v. Bergmann) und die Verhältnisse vielleicht vielmehr so liegen, daß das Insulin primär die Leberzelle in einen günstigeren biologischen Zustand versetzt, der einerseits eine erhöhte Resistenz gegen Schädlichkeiten, andererseits infolge Veränderungen der Permeabilität leichtere Aufnahme für Zucker und bessere Bedingungen für die Glykogenfixation zur Folge hat, so läßt sich doch der therapeutische Effekt in vielen Fällen nicht von der Hand weisen und die Behandlung schwerer diffuser Hepatopathien mit 2 bis 5 mal täglich 5 (—20) Einheiten Insulin und peroraler, resp. intravenöser Zufuhr gut verwertbarer Zuckerarten hat sich heute allgemein durchgesetzt.

Durch die Verbesserung der diagnostischen Hilfsmittel (besonders auf dem Gebiet der klinischen Chemie) und das vermehrte Verständnis für das wechselnde und übergangsreiche Krankheitsgeschehen einmal, zum andern durch die größere Möglichkeit der therapeutischen Beeinflussung ist es verständlich, daß in der neueren Zeit eine weit größere Anzahl von Heilungen der akuten und subakuten Leberatrophie, häufig unter Entstehung einer Cirrhose, beobachtet wird als früher (Umber, Lepehne, Tillgren, Bergstrand, Wilson und Goodpasture). Auch von unseren 29 Fällen konnten 6 als geheilt oder gebessert entlassen werden. Es handelte sich um klinisch einwandfreie subakute bis subchronische Verlaufsformen, die teils nur leichtere, zum Teil aber auch sehr schwere Zeichen einer hepatischen Intoxikation und die typischen chemischen Befunde im Blut und Harn geboten hatten. Bei 2 Patienten war aus dem Palpationsbefund und dem vorübergehenden Auftreten von Ascites der Übergang in eine Cirrhose leichteren Grades zu erschließen.

Literatur.

Adler, A.: Die Urobilinurie. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 138, S. 309 (1922).

ders.: Zur Theorie der Urobilinogenie. Klin. Wchschr. 1922, S. 2505.

ders.: Der Einfluß der Leber auf die Wasserausscheidung. Klin. Wchschr. 1923, S. 1980.

Adler, A. und J. Jablonski: Alkalireserve des Blutes bei Leberkrankheiten. Klin. Wchschr. 1924, S. 1124.

Adler, E. und L. Strauss: Beitrag zum Mechanismus der Bilirubinreaktion im Blutserum. Ztschr. f. exper. Med. Bd. 44, S. 1, 9, 26, 43 (1925).

Adler, E. und H. Lange: Der Milchsäuregehalt des Blutes bei Leberkrankheiten. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 157, S. 129 (1927).

Bamberger: Krankheiten des chylopoetischen Systems. 2. Aufl. Zit. nach Umber.

Bardach, K.: Gibt es einen echten Salvarsan-Spät-Ikterus? Münch. med. Wchschr. 1926, S. 1237.

Becher, E.: Über den Rest-N-Gehalt menschlicher Gewebe nach Untersuchungen an Leichen. Münch. med. Wchschr. 1920, Nr. 14.

ders.: Über die Verteilung des Rest-N auf Organe und Gewebe des menschlichen Körpers. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 135 (1920).

Beckmann, K.: Leber und Mineralhaushalt. Klin. Wchschr. 1930, S. 49.

Beitzke: Schjernings Handbuch der ärztlichen Erfahrungen im Weltkrieg 1914/18, Bd. VIII, S. 152.

Bergmann, G. v.: Krankheiten der Leber und Gallenwege. Im Lb. d. inn. Med. v. G. v. Bergmann, Doerr, Eppinger u. a. Berlin: J. Springer 1931.

ders.: Neuere Gesichtspunkte für die Lebererkrankungen vom internen Standpunkt. Verhandl. d. Ges. f. Verdauungskrk. 1929.

Bergstrand, H.: Über die akute und chronische gelbe Leberatrophie, mit bes. Berücksichtigung ihres epidemischen Auftretens in Schweden im Jahre 1927. Leipzig: G. Thieme (1930).

Bickel, A.: Experimentelle Untersuchungen über die Pathogenese der Cholämie. I. F. Bergmann (1900).

Bollmann, J. L.; F. C. Mann and Th. B. Magath: Studies on the physiology of the liver. XV. Effect of total removal of the liver on deaminization. Americ. journ. of physiol. Bd. 78, Nr. 2, S. 258—269 (1926).

dies.: Studies on the physiology of the liver. X. Uric acid following total removal of the liver. Americ. journ. of physiol. Bd. 72, Nr. 3, S. 629 (1925).

Bonsmann, M. R. und E. Kratzeisen: Beiträge zur Frage der toxischen Leberdystrophie. Zentrbl. f. allgem. Pathol. u. pathol. Anatomie. Bd. 33 Sonderbd., S. 30 (1923).

Brugsch, Th.: Erkrankungen der Leber. In „Spezielle Pathologie u. Therapie inn. Krankh." von Kraus-Brugsch, 6. Bd., 2. Heft. 3. Teil, S. 405ff.

Büchner, S.: Über akute gelbe Leberatrophie. Münch. Med. Wchschr. 1925, S. 1249.

Buschke, A. und E. Langer: Leber, Lues, Salvarsan. Arch. f. Verdauungskrkh. Bd. 37, S. 173 (1926).

Chasatzky, I. S.: Über den Reststickstoff des Blutes, den Stickstoff des Harnstoffes und der Aminosäuren des Blutes bei Leberinsuffizienz. Ztschr. f. klin. Med. Bd. 105, S. 349 (1927).

Czoniczer, G. und St. Molnar: Ikterus und Erythrozytenzahl. Ztschr. f. exper. Med. Bd. 72, S. 539 (1930).

Dorner, G.: Über das konstante Vorkommen von Bilirubinkrystallen im Urin bei Ikterus. Dt. Med. Wchschr. 1922, Nr. 14.

Ehrmann und Stern: Mitteilung zur Wassermannschen Reaktion. Berl. Klin. Wchschr. 1910, Nr. 7.

Ehrström, R.: Finska läkaresällskapets handl. Bd. 69, Nr. 4, S. 275 (1927) (Schwedisch; Zit. nach Kongr. Zentrbl. f. d. ges. inn. Med. Bd. 48, S. 220, 1928).

Elias, H. und U. Sammartino: Über die Rolle der Säure im Kohlehydratstoffwechsel. IV. Mitteilung. Biochem. Ztschr. Bd. 117, S. 11 (1921).

Embden, G.: Über die Wege des Kohlehydratabbaus im Tierkörper. Klin. Wchschr. 1922, S. 401.

Eppinger, A.: Allgemeine und spezielle Pathologie des Ikterus. Im Hdb. v. Klaus-Brugsch, 6. Bd. 2. Hft. 3. Teil, S. 97ff.

ders.: Hepato-lineale Erkrankungen. Springer 1920.

Falkenhausen, M. v.: Über den Aminosäurengehalt des Blutes. Arch. f. exper. Pathologie, Bd. 103, S. 322 (1924).

Feigl, J. und H. Luce: Untersuchungen über akute gelbe Leberatrophie, I—IV. Biochem. Ztschr., Bd. 79 (1917), Bd. 86 (1918).

Fischler, F.: Die Physiologie und Pathologie der Leber, Berlin 1920.

ders.: Zur Theorie der Urobilinentstehung. Münch. Med. Wchschr. 1924, S. 1072.

ders. und F. Ottensooser: Zur Theorie der Urobilinentstehung. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 146, S. 305 (1925).

Frerichs: Klinik der Leberkrankheiten, Bd. 1. S. 202 (1858).

Glässner, K.: Über die Funktion der normalen und pathologischen Leber. Ztschr. f. exper. Path. und Ther. Bd. 4, S. 336 (1907).

Gottschalk, A. und W. Nonnenbruch: Untersuchungen über den intermedialen Eiweißstoffwechsel. Mitteilg. I und II. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 96, S. 261 (1922), Bd. 99, S. 261 (1923).

Heinrichsdorff: Leber — Lues — Salvarsan. Virchows Arch. f. pathol. Anatomie u. Physiol. Bd. 240, S. 441 (1923).

Hegler, K.: Schwere Leberschädigung durch längere Atophanverabreichung. Ber. i. ärztl. Verein Hamburg. Klin. Wchschr. 1932, S. 174.

Herxheimer, G.: Zieglers Beiträge zur pathologischen Anatomie u. allgem. Pathologie. Bd. 72 (1924), S. 56. Über „akute gelbe Leberatrophie" und verwandte Veränderungen.

Höglund, G.: Ein Fall von Ikterus gravis nebst Exanthem nach Salvarsanbehandlung. Ztschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. Bd. 99, S. 524 (1925).

Holm, K.: Der Glykogengehalt der Leber bei akuter gelber Atrophie. Vorchows Arch. f. pathol. Anatomie u. Physiol. Bd. 254, S. 236 (1925).

Howard, C. P.: The incidence and clinical diagnosis of acute yellow atrophy of the liver. Canadian med. Assoc. hourn. Bd. 17, S. 996 (1927), Zit. nach Kongr. Ztbl. f. d. ges. inn. Med. Bd. 48, S. 533.

Isaac, S.: Die klinischen Funktionsstörungen der Leber und ihre Diagnose. Ergebnisse der inn. Med. u. Kinderheilkd. Bd. 27, S. 423 (1925).

ders.: Zur Stoffwechselpathologie der Leber. Berl. Klin. Wchschr. 1919, S. 940.

Jakoby, M.: Ztschr. f. physikal. Chemie. Bd. 30, S. 149 (1900).

ders.: Ergebnisse der Physiol. Bd. I, S. 532 (1902).

ders.: Zur Kenntnis der alkohollöslichen Hämolysine bei akuter gelber Leberatrophie. Berl. klin. Wchschr. 1910, Nr. 15.

Janney, N.: Die NH_3-Ausscheidung im menschlichen Harn. Hoppe-Seylers Ztschr. Bd. 70, S. 99 (1912).

Joannowitz und Pick: Über hämolytisch wirkende freie Fettsäuren in der Leber bei akuter gelber Atrophie u. Phosphorvergiftung. Klin. Wchschr. 1910, Nr. 20.

Jordan, F. M. and Ch. S. Mc Vicar: Anemia in jaundice I Americ. Journ. of the med. Sc. Bd. 179, S. 654 (1930).

Kaufmann, C.: Über die Schwangerschaftsumstellung der Leberfunktion. Klin. Wchschr. 1932, S. 493.

Kirschbaum, W.: Über den Einfluß schwerer Leberschädigungen auf das Zentralnervensystem. I. Mitteilg. Ztschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. Bd. 77, S. 536 (1922).

Klinkert, D.: Atophantherapie und Leber. Therapie d. Gegenw. Jahrg. 69, S. 140 (1928).

Kotake, Y.: Über 1-Oxyphenyl-milchsäure und ihr Vorkommen im Harn bei Phosphorvergiftung. Hoppe-Seylers Ztschr. Bd. 65, S. 397 (1910).

Krebs, H. A., und K. Henseleit: Untersuchungen über die Harnstoffbildung im Tierkörper. Klin. Wchschr. 1932, S. 757—759.

Kriss, B. und L. Pollak: Über die Chlorausscheidung bei Leberkranken nach Belastung mit verschiedenen Chloriden. Wien. klin. Wchschr. Jg. 40, S. 1251 (1927).

Labbé, M. und H. Bith: L'aminoacidurie provoqué et le diagnostic de l'insuffisance hépatique. Bull. mém. Soc. méd. HÔp. Paris. Bd. 29, S. 510 (1923).

Labbé, M.: Insuffisance hépatique et acidose. Refer. Ber. Bd. 14, S. 159.

Laquer, F.: Die Stellung der Leber im intermediären Stoffwechsel. Klin. Wchschr. 1922. S. 822.

Lepehne, G.: Pathogenese des Ikterus. Ergebnisse d. inn. Med. u. Kinderheilkd. Bd. 20, S. 221 (1921).

Lichtwitz, L.: Klinische Chemie, Berlin, J. Springer. 2. Aufl. (1930).

Liedberg, N.: Atophanikterus. Hygiea, Bd. 91, S. 801, 1929. (Schwedisch m. deutscher Zusfsg.)

Lippmann, H.: Zum klinischen Bilde der subchronischen Leberatrophie. Med. Klinik 1924, S. 1390.

Lurz und Röhrich: Fibrinogen- und Fibrinfermentveränderungen im Blute bei Parenchymschädigungen der Leber. Dt. Ztschr. f. Chir. Bd. 209, S. 239, (1928).

Mann, F. C. and T. B. Magath: Die Wirkungen der totalen Leberexstirpatio n Ergebnisse d. Physiol. Bd. 23, S. 212 (1924).

Mason und Davidsohn: A study of tissue autolysis in vivo. J. Labor. a. clin. Med. 10 (1925), Zit. nach Volhard, S. 768.

Masson, L.: Pathogénie clinique et expérimentale des ictères dits arsénobenzoliques. Méd. d'Alsace et de Lorraine. Jg. 4, S. 149, 169, 193, 232, 286, 304 (1925).

Mayer, E.: Das Verhalten der Nieren bei akuter gelber Leberatrophie. Virchows Arch. f. path. Anatomie u. Physiol. Bd. 236, S. 279 (1922).

Meyer, E.: Syphilis als konstanter ätiologischer Faktor der akuten gelben Leberatrophie. Berl. klin. Wchschr. 1921, S. 881.

Meyer, W. B.: Zur Frage: Leber — Lues — Salvarsan. Dt. med. Wchschr. 1925, S. 2024 u. 2066.

Motzfeld, K.: Atophan und Ikterus. Norsk. Mag. Laegevidensk. Bd. 90, S. 283 (1929) (Norweg. mit engl. Zusfsg.).

Naunyn, B.: Über Ikterus und seine Beziehung zu den Cholangien. Jena. Fischer, (1919).

Neddermeyer, A.: Über Beziehungen von Syphilis und Salvarsan zu dem Krankheitsbild der akuten gelben Leberatrophie. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 150, S. 423 (1926).

Neubauer, O.: Über den Abbau der Aminosäuren im gesunden und kranken Organismus. Dt. Arch. f. klin. Med. Bd. 95, S. 211 (1909).

Neuberg, C. und P. F. Richter: Über das Vorkommen von freien Aminosäuren im Blute akuter Leberatrophie. Dt. med. Wchschr. 1904, S. 499.

Noah, G.: Zum Krankheitsbilde der Hepatargie. Med. Klinik, 1927, S. 280.

Packard, M. and H. Adler: Acute toxic cirrhosis (acute yellow atrophy). Journ. of the Americ. med. Assoc. Bd. 88, S. 892 (1927).

Paolino, R.: Modificationi del ricambio delle sostance acotate non prodeiche del sangue in condizioni fisiologiche, nelle itericie e nella stasi biliare sperimentale. Folia med. Jg. 13, S. 1096 u. S. 1127 (1927). Zit. n. Kongr. Ztlbl. f. d. ges. inn. Med. Bd. 48, S. 462.

Pfeiffer, A.: Lues degenerative maligna acuta. Dt. Arch. f. klin. Med. Bd. 139, S. 245 (1922).

Pichler, K.: Geruchswahrnehmungen an Leberkranken. Ztlbl. f. inn. Med. 42. Jg. S. 130 (1921).

Pick: Berl. klin. Wchschr. 1917, Nr. 19 u. 20.

Pick, E. P.: Die Bedeutung der Leber für den Wasserhaushalt. Dt. Ges. f. inn. Med. Bd. 35, S. 107 (1923).

ders. u. H. Molitor: Die Bedeutung der Leber für die Diurese. Arch. f. exper. Pathol. Bd. 97, S. 317 (1923).

Quincke: Verh. 12. Kongr. f. inn. Med. 1893. Disk. zu Senator.

Rabinowitz, M. A.: Toxic hepatitis and hepatolysis following the use of atophan. Med. clin. of North America. Bd. 11, S. 1027 (1928). Zit. n. Kongr. Ztbl. f. d. ges. inn. Med. Bd. 49, S. 759.

Roger, G. H.: Physiologie normale et pathologique du foie. Paris 1922.

Rokitansky: Lehrbuch, Bd. 3, S. 313 (1842).

Rosenthal, F.: Über die Entstehung und Behandlung des sogen. Salvarsan-Ikterus. Therapie d. Gegenw. Jg. 67, S. 533 (1926).

ders.: Über das Wesen und die Behandlung des Hautjuckens beim Ikterus. Therapie d. Gegenw. Bd. 70, S. 297 (1929).

Rosenthal, F., H. Licht und E. Melchior: Weitere Untersuchungen am leberlosen Säugetier. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 115, S. 138 (1926).

Ruge: Die akute gelbe Leberatrophie und ihre Beziehung zu Syphilis und Salvarsan nach den in der Marine von 1920—1925 beobachteten Fällen. Arch. f. Dermatol. u. Syph. Bd. 153, S. 518 (1927).

Salffner: Zwei Fälle von akuter gelber Leberatrophie. Inaug.-Diss. München (1899).

Salkowski, E.: Ztschr. f. klin. Med. 1910, XVII (Suppl.), S. 77 (Zit. nach Brugsch).

Schlesinger, H.: Die Klinik der Leber-Syphilis und des Salvarsan-Ikterus. Wien. med. Wchschr. Jg. 75, S. 1840 (1925).

Schittenhelm, A.: Die Weilsche Krankheit im Hdb. d. inn. Med. v. Mohr-v. Bergmann-Staehelin. 2. Aufl. Bd. 1. 1. Teil.

Schmidt, E. G.: The Amino-acid content of the blood in health and disease. Arch. int. Med. Bd. 44 (1929).

Schuhmacher, H.: Untersuchungen über den Milchsäuregehalt des Blutes bei Carzinomkranken. Klin. Wchschr. 1926, S. 497.

Seyfarth, C. S.: Dt. Med. Wchschr. 1921, S. 1222.

ders.: Verhdl. der pathol. Ges. Jena 1921, Münch. Med. Wchschr. 1921, S. 1133.

Silbergleit u. Foeckler: Zeitschr. f. klin. Med. 1918.

van Slyke, D. G. and G. M. Meyer: The amino-acid nitrogen of the blood. J. of biol. Chem. Bd. 12, S. 399 (1912).

Stadelmann: Der Ikterus und seine verschiedenen Formen. Stuttgart (1891).

Stadie, W. C. and D. G. van Slyke: The effect of acute yellow atrophy on metabolism. Arch. int. Med. Bd. 25, S. 693 (1920).

Strauss, H.: Dt. med. Wchschr. 1920, S. 487.

Stroebe, F.: Latente Hepatopathie nach Schwangerschaftstoxikose. Klin. Wchschr. 1932, S. 495.

Tilgren, J.: Über die Prognose der akuten Hepatitis. Verhdl. d. dtsch. Ges. f. inn. Med. 1928, S. 391.

ders. et Harry Blomström: L'atrophie jaune subaigue du foie peut-elle guérir? Acta Med. Skand. Bd. 65, S. 675 (1927).

Umber, F.: Erkrankungen der Leber. Im Hdb. d. inn. Med. v. Mohr-v. Bergmann-Staehelin 2. Aufl. 3. Bd. 2. Teil (1926).

ders.: Zur Klinik der akuten bzw. subakuten Leberatrophie. Dt. med. Wchschr. 1919, Nr. 20.

ders.: Zur akuten Leberatrophie. Berl. klin. Wchschr. 1920, S. 125.

ders.: Der Infekt der steinfreien Gallenwege. Klin. Wchschr. 1923, S. 573.

ders.: Ref. auf d. südd. Pathol. Tagung 1922: Akute u. subakute Leberatrophie. Klin. Wchschr. 1922, S. 1585.

ders.: Parenchymschutztherapie bei Leberkranken. Med. Klinik 1929, S. 1578.

Umber, F. und Heine: Arch. f. exper. Phyrmakol. u. Pathol. Bd. 103, S. 329 (1924).

Varela und Rubino: Über die Bildung einer nichtadäquaten körperfremden Dextroseart in der beschädigten Leber. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 101, 316 (1924).

Volhard, F.: Die doppelseitigen hematogenen Nierenerkrankungen. In Hdb. d. inn. Med. v. Mohr-v. Bergmann-Staehelin. 2. Aufl. 6. Bd. 1. Teil (1931).

Wangensteen, O. W.: Untersuchungen über die Autolyse der Leber: Die Implantation der Leber in die Bauchhöhle der Ratte. Indokrinol. 2. 1928.

Weigeldt, W.: Zur Klinik der akuten gelben Leberatrophie. Dt. Arch. f. klin. Med. Bd. 130, S. 342. Bd. 135, S. 358 (1921).

ders.: Blutveränderungen beim Ikterus und akuter gelber Leberatrophie. Münch. Med. Wchschr. Jg. 68, S. 1133 (1921).

Weintraud, W.: Krankheiten der Leber, in v. Noorens Hdb. d. Stoffwechsels, Bd. II, S. 741. 2. Aufl.

Wilhelm: Ber. im Ärzteverein Danzig. Münch. Med. Wchschr. 1922, S. 254.

Wilson, J. D. and E. W. Goodpasture: Yellow atrophy of the liver. Acute, subacute and healed. Arch. of int. med. Bd. 40, S. 377 (1927).

Zenker: Jahresber. d. Ges. f. Natur- und Heilkd. Dresden, 1858, S. 49.

Zieler, K.: Erkrankungen der Leber bei Syphilis und Syphilisbehandlung und deren Bedeutung für den praktischen Arzt. Münch. med. Wchschr. 1926, S. 135.

Lebenslauf.

Am 30. 10. 1906 wurde ich in Itzehoe als Sohn des Rechtsanwaltes Dr. Hermann Voss geboren. Ich bestand Ostern 1924 die Reifeprüfung am humanistischen Kaiserin-Augusta-Gymnasium in Berlin-Charlottenburg, studierte zunächst zwei Semester Philosophie und Philologie in Gießen und München und begann Ostern 1925 das Studium der Medizin in Berlin. Dort bestand ich im Frühjahr 1927 die ärztliche Vorprüfung. Das erste klinische Semester verbrachte ich in Insbruck, die übrigen wieder in Berlin. 1928/29 bearbeitete ich am pharmakologischen Institut der Universität Berlin eine von der Fakultät ausgeschriebene Preisaufgabe über „die Wirkung von Nebennieren-Rindenextrakten auf die Muskeltätigkeit des normalen und des nebennierenlosen Frosches". Ich beendete die ärztliche Prüfung am 12. Juli 1930.

Während des praktischen Jahres war ich vier Monate an der medizinischen Universitätspoliklinik (Prof. K. Ziegler) und vier Monate an der medizinischen Universitätsklinik (Prof. S. Tannhauser) in Freiburg i. B. tätig. Den Rest des praktischen Jahres verbrachte ich am städtischen Krankenhaus Altona (Prof. L. Lichtwitz, später Prof. Ch. Kroetz), wo ich auch nach meiner Approbation am 15. 8. 1931 als Volontärarzt blieb. Vom 24. 2. bis zum 8. 6. 1932 machte ich als Schiffsarzt eine Seereise nach Niederländisch-Indien.

Die vorliegende Arbeit wurde unter Leitung von Prof. Lichtwitz am städtischen Krankenhaus Altona ausgeführt und im Juni 1932 abgeschlossen.

Hans Voss,
z. Z. Volontärarzt am städt. Krankenhaus
Altona.

Märkische Druckanstalt G.m.b.H., Berlin N 65.